

LES MYELOSES METASTATIQUES
DES
CANCERS BRONCHIQUES ANAPLASIQUES
(Aspects pseudo-leucosiques)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 10 mai 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Daniel ANTHOINE

Interne des Hôpitaux
Diplômé de Pneumo-Phtisiologie

né le 12 avril 1931 à Varangéville (M.-et-M.)

Examineurs de la thèse

MM. KISSEL, *Professeur*, Président
HERBEUVAL, *Professeur*,
FAIVRE, *Agrégé*,
LAMY, *Agrégé*,

Juges

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1962

LES MYELOSES METASTATIQUES
DES CANCERS
BRONCHIQUES ANAPLASIQUES
(Aspects pseudo-leucosiques)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555801_0015

LES MYELOSES METASTATIQUES
DES
CANCERS BRONCHIQUES ANAPLASIQUES
(Aspects pseudo-leucosiques)

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le 10 mai 1961

POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR EN MEDECINE

PAR

Daniel ANTHOINE

Interne des Hôpitaux
Diplômé de Pneumo-Phtisiologie

né le 12 avril 1931 à Varangéville (M.-et-M.)



Examineurs de la thèse	{	MM. KISSEL, <i>Professeur</i> , Président HERBEUVAL, <i>Professeur</i> , FAIVRE, <i>Agrégé</i> , LAMY, <i>Agrégé</i> ,	}	Juges
------------------------	---	---	---	-------

NANCY
IMPRIMERIE GEORGES THOMAS
Angle des rues de Solignac et Henri-Lepage
1962

Université de Nancy - Faculté de Médecine

Doyen: M. A. BEAU

Assesseur: M. J. ROUSSEL

Doyens Honoraires

MM. LUCIEN, MERKLEN, Jacques PARISOT et P. SIMONIN

Professeurs Honoraires

MM. BOUIN, JACQUES, JEANDELIZE, FRUHHINSHOLZ, SANTENOISE,
CHAILLEY-BERT, HAMANT, BINET, ABEL, CAUSSADE, MUTEL, FRANCK.

PROFESSEURS:

Anatomie	M. BEAU.
Anatomie pathologique	M. FLORENTIN.
Bactériologie et parasitologie	M. HELLUY.
Chimie biologique	M. WOLFF.
Clinique chirurgicale A	M. CHALNOT.
Clinique chirurgicale B	M. BODART.
Clinique gynécologique	M. BERTRAND.
Clinique médicale A	M. MICHON P.
Clinique médicale B	M. KISSEL.
Clinique médicale infantile	M. NEIMANN.
Clinique obstétricale	M. VERMELIN.
Clinique ophtalmologique	M. THOMAS.
Clinique oto-rhino-laryngologique	M. GRIMAUD.
Clinique stomatologique	M. GOSSEREZ.
Clinique de la tuberculose	M. LAMY.
Clinique des voies urinaires	M. GUILLEMIN.
Electro-radiologie clinique	M. ROUSSEL.
Embryologie	M. DOLLANDER.
Histologie	M. LEGAIT.
Hydrologie Thérapeutique et Climatologie	M. MERKLEN.
Hygiène et Médecine sociale	M. MELNOTTE.
Médecine légale	M. HEULLY.
Médecine du travail et réadaptation professionnelle et sociale	M. PIERQUIN.
Pathologie chirurgicale	M. LOCHARD.
Pathologie médicale	M. HERBEUVAL.
Physiologie	M. ARNOULD P.
Physio-pathologie respiratoire	M. SADOUL.
Physique	M. BURG.
Stomatologie	M. HOUPERT.
Thérapeutique	M. LOUYOT.

PROFESSEUR A TITRE PERSONNEL

Physiologie	M. GRANDPIERRE.
-------------------	-----------------

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie pathologique	M. RAUBER.
Obstétrique	M. HARTEMANN J.
Physiologie	M. ARNOULD P.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie	M. CAYOTTE.
Bactériologie	M. DE LAVERGNE.
Chimie	M. PAYSANT.
Histologie	M. GRIGNON.
Hygiène	M. SENAULT.
	M. DEBRY.
Médecine	M. HARTEMANN P.
Pharmacologie	M. LAMARCHE.
Physique	M. MARTIN.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

Chirurgie	M. BENICHOUX.
Chirurgie	M. SOMMELET.
Chirurgie	M. MICHON J.
Chirurgie	M. GROSDIDIER.
Dermatologie	M. BEUREY.
Médecine	M. FAIVRE.
Médecine	M. DUREUX.
Médecine	M. LARCAN.
Médecine infantile	M. PIERSON M.
Neurologie et psychiatrie	M. ARNOULD G.
Neuro-chirurgie	M. LEPOIRE.
Obstétrique	M. RIBON.
Ophtalmologie	M. ALGAN.
Pneumo-Phthisiologie	M. LAMY.

CHARGÉS DE COURS

Anatomie	M. PRÉVOT.
Cardiologie	M. FAIVRE.
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. BEAU.
Gériatrie	M. HERBEUVAL.
Hématologie et transfusion sanguine	M. REMIGY.
Maladies infectieuses	M. GERBAUT.
Maladies mentales	M. HACQUARD.
Ophtalmologie	M. CORDIER.
Pathologie obstétricale	M. HARTEMANN J.
Physiologie obstétricale	M. RICHON.
Psychiatrie infantile	M. TRIDON.
Sémiologie et Propédeutique chirurgicales	M. ANDRÉ, agrégé libre.

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie	M. ARNULF.
Chirurgie	M. ANDRÉ.
Chirurgie	M. RICHON.
Obstétrique	M. CORDIER.
Ophtalmologie	M. CORDIER.

ENSEIGNEMENTS COMPLÉMENTAIRES

Certificats d'études spéciales, diplômes et attestations d'études

Anatomie pathologique humaine	M. FLORENTIN, professeur.
Anesthésiologie	M. CHALNOT, professeur.
	M. BODART, professeur.
Bactériologie médicale et technique	M. HELLUY, professeur.
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	M. MERKLEN, professeur.
Cardiologie	M. PERNOT, chargé de cours.
Chirurgie générale	M. CHALNOT, professeur.
	M. BODART, professeur.
Chirurgie et orthopédie infantiles	M. BEAU, professeur.
Dermato-vénérologie	M. BEUREY, agrégé.
Endocrinologie clinique	M. HARTEMANN P., agrégé.
Génétique	M. NEIMANN, professeur.
Gynécologie	M. BERTRAND, professeur.
	M. DELACOTE, chargé de cours.
Hématologie	M. MICHON, professeur.
	M. REMIGY, chargé de cours.
Hématologie supérieure	M. MICHON, professeur.
Hydrologie et climatologie	M. MERKLEN, professeur.
Hygiène, action sanitaire et sociale	M. MELNOTTE, professeur.
	M. SENAULT, agrégé.
	M. DEBRY, agrégé.
Electro-radiologie	M. ROUSSEL, professeur.
Médecine aéronautique	M. MERKLEN, professeur.
	M. GRANDPIERRE, professeur.
Médecine générale	M. KISSEL, professeur.
	M. MICHON, professeur.
	M. HERBEUVAL, professeur.
Médecine légale	M. HELLUY, professeur.
Médecine du travail	M. PIERQUIN, professeur.
Neuro-psychiatrie	M. KISSEL, professeur.
	M. ARNOULD G., agrégé.
	M. MEIGNANT, chargé de cours.
	M. HACQUARD, chargé de cours.
Obstétrique	M. VERMELIN, professeur.
	M. HARTEMANN J., prof s. chaire.
	M. RIBON, agrégé.
Ophtalmologie	M. THOMAS, professeur.
	M. CORDIER, agrégé libre.
Oto-rhino-laryngologie	M. GRIMAUD, professeur.
Pédiatrie et puériculture	M. NEIMANN, professeur.
	M. PIERSON M., agrégé.
Pneumo-phthisiologie	N...
	M. LAMY, agrégé.
	M. BRIQUEL, chargé de cours.
Radiodiagnostic	M. ANTOINE, chargé de cours.
Rhumatologie	M. LOUYOT, professeur.

Sérologie	M. HELLUY, professeur.
Stomatologie	M. GOSSEREZ, professeur.
Urologie	M. GUILLEMIN, professeur.

Secrétaire: M. SEUROT.

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend ni les approuver, ni les improuver.

A notre Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR KISSEL

Professeur de Clinique Médicale

Médecin des Hôpitaux

Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Il nous a toujours ouvert en grand les portes de son service où nous avons pu profiter de son enseignement clinique clair et précis, tant comme externe que comme interne.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance pour la confiance qu'il nous a toujours témoignée et pour les encouragements qu'il nous a prodigués.

Qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A nos Juges

MONSIEUR LE PROFESSEUR HERBEUVAL

Professeur de Pathologie Médicale
Médecin des Hôpitaux

Qu'il trouve ici un modeste témoignage de notre reconnaissance pour l'intérêt qu'il a toujours bien voulu nous porter depuis l'externat et pour l'extrême indulgence dont il a fait preuve à notre égard.

Nous garderons un excellent souvenir de notre passage dans son service.

Nous l'assurons de notre profonde gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ FAIVRE

Professeur Agrégé de Médecine
Médecin des Hôpitaux

Il nous a accueilli avec bienveillance à la clinique cardiologique où nous bénéficions de son grand sens clinique.

Il nous a initié aux finesses de la séméiologie et de l'auscultation cardiaque.

Nous avons apprécié son sens critique toujours très judicieux.

Qu'il soit assuré de tout notre dévouement. Nous le prions de trouver ici les témoignages de notre sincère reconnaissance.

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ LAMY

Professeur Agrégé de Pneumo-Phtisiologie
Médecin des Hôpitaux

Il a bien voulu nous inspirer ce travail et nous a constamment guidé dans sa réalisation théorique et pratique.

Nous avons toujours apprécié sa bonne humeur, sa gentillesse vis-à-vis de ses collaborateurs comme de ses malades, son dynamisme inaltérable, son esprit juste, son sens clinique éclairé.

Nous nous réjouissons de travailler avec lui.

Il a bien voulu nous choisir comme élève. Que cette thèse soit le premier lien de notre collaboration future et la traduction de notre respectueuse amitié.

A nos Maîtres dans les Hôpitaux

Externat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR GIRARD (in memoriam)

MONSIEUR LE PROFESSEUR CHALNOT

MONSIEUR LE PROFESSEUR NEIMANN

MONSIEUR LE DOCTEUR MATHIEU

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ARNOULD

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ PIERSON

MONSIEUR LE DOCTEUR DE REN

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR GRILLIAT

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR PERNOT

Médecin des Hôpitaux

MONSIEUR LE DOCTEUR BRIQUEL

Médecin Assistant des Hôpitaux

Internat :

MONSIEUR LE PROFESSEUR SIMONIN

Doyen Honoraire de la Faculté de Médecine

MONSIEUR LE PROFESSEUR RAUBER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ HARTEMANN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DUREUX

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ DEBRY

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre reconnaissance pour leur enseignement clinique.

A MONSIEUR LE DOCTEUR AUDOYE

Médecin Général de 2^e classe de la Marine (C. R.)

Médecin Directeur du Sanatorium des « Neiges » - Briançon

Nous avons profité pendant notre service militaire de ses grandes connaissances phthisiologiques.

Il a su être pour nous autant un chef qu'un ami.

Qu'il trouve ici l'expression de notre grande reconnaissance.

AU DOCTEUR CUNY

Médecin Assistant des Hôpitaux

C'est à lui que nous devons notre réussite au concours de l'Externat, puis à celui de l'Internat.

Il nous a toujours prodigué ses conseils avec une grande gentillesse et avec une patience inlassable.

Il a su développer en nous le bon sens du clinicien et la rigueur de l'examen du malade.

Qu'il soit assuré de notre indéfectible reconnaissance et de notre profonde amitié.

AU DOCTEUR PETERS

Biologiste Assistant des Hôpitaux

AU DOCTEUR B. PIERSON

Assistant d'Anatomie Pathologique et de Cytologie
au Centre Anti-Cancéreux de Lorraine

Qu'ils soient remerciés des conseils qu'ils nous ont gentiment prodigués.

Nous avons profité de leurs grandes connaissances cytologiques.

C'est à eux que nous devons les excellents clichés qui illustrent ce travail.

AU DOCTEUR DUHEILLE

A nos Amis de la Clinique Cardiologique

AU DOCTEUR GILGENKRANTZ

Médecin Assistant des Hôpitaux

AU DOCTEUR CHERRIER

Médecin Assistant des Hôpitaux

AU DOCTEUR TENETTE

A PIERRE GAUCHER

Interne des Hôpitaux

Qu'ils soient assurés de notre amitié.

A notre Ami

LE DOCTEUR GUERCI

Chef de Clinique de Gériatrie

Avec qui nous avons partagé les bons et les mauvais jours de la préparation à l'Internat.

A TOUS NOS CAMARADES

Externes, Internes et Anciens Internes des Hôpitaux

A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A LA MÉMOIRE DE MON FRÈRE

Qu'ils soient assurés de la vivacité de mon souvenir.

A MA GRAND-MÈRE

En témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

A MA MÈRE

Elle a reporté sur moi une grande partie de son affection.

Je lui dois beaucoup, grâce à ses sacrifices et à son immense amour maternel.

Qu'elle trouve ici la traduction de ma profonde piété filiale.

A MES BEAUX-PARENTS

Ils sont pour moi l'exemple du dévouement.

En toute circonstance, ils m'ont prodigué leurs conseils éclairés et leur soutien.

En les assurant de mon attachement.

A TOUS MES ONCLES ET TANTES

*Dont l'aide morale et matérielle m'a toujours
été d'un grand secours.*

*En les remerciant de tout ce qu'ils ont fait pour
moi.*

A MON BEAU-FRÈRE ET A MA BELLE-SŒUR

A MA FEMME

Elle a contribué à toutes mes réussites.

Elle a partagé mes peines, mais aussi mes joies.

*Elle est mon plus fidèle soutien, ma conseillère
la plus avisée.*

En témoignage de mon amour.

A MES ENFANTS ISABELLE ET PHILIPPE

Vivants joyaux de notre foyer.

A TOUS LES MIENS ET AMIS

SERMENT

Sur ma conscience, en présence de mes Maîtres et de mes condisciples, je jure d'exercer la Médecine suivant les lois de la morale et de l'honneur, et de pratiquer scrupuleusement tous mes devoirs envers les malades, mes confrères et la Société.

INTRODUCTION

OBERLING a pu dire, à propos du cancer bronchique :
« C'est le grand drame brutal de la médecine contemporaine. »

Sa fréquence est, en effet, en constante augmentation et il est hors de doute qu'il est passé maintenant au premier plan de la pathologie respiratoire.

En France, le nombre des cancers bronchiques a doublé dans ces dix dernières années.

Sa gravité reste extrême. Malgré tous nos efforts pour en faire un diagnostic précoce, malgré les importants progrès des méthodes thérapeutiques, le développement technique de la radiothérapie, l'audace toujours plus grande des chirurgiens, la découverte presque chaque mois d'un nouvel antimitotique, moins de 5 % des sujets porteurs de cancers bronchiques survivent au delà de 5 ans.

Si le type histologique joue un rôle important dans l'appréciation du pronostic et du traitement (ROUSSY, HUGUENIN, GEBAUER, BARIETY, DELARUE, PAILLAS, GALY), le *cancer anaplasique*, qui représente environ 30 % de l'ensemble des cancers bronchiques, est celui qui occupe la place la plus défavorable.

Sa fréquence est en hausse certaine. Il est rapidement mortel en quelques mois.

Sa variété cytologique, à *petites et à très petites cellules*, la plus indifférenciée, la plus caractéristique, possède au plus haut point son pouvoir métastatique précoce

et intense, son extrême génie évolutif, son caractère d'envahissement local et général massif, à tel point *qu'on a pu quelquefois le confondre avec un processus hémopathique.*

Parmi toutes ses diverses métastases, il en est une qu'il nous a paru intéressant d'étudier tout spécialement dans ce travail: *la métastase médullaire.*

Cet envahissement de la moelle osseuse par le processus cancéreux, en général peu connu, présente pourtant plusieurs points d'intérêt.

— Il est relativement fréquent. On le rencontre dans 20 % environ des cancers anaplasiques.

— Il revêt un aspect particulier à la lecture du myélogramme, *pseudo-leucosique*, qui peut le faire confondre avec une hémopathie ou avec une métastase médullaire de sympathoblastome.

Il résulte d'un essaimage des cellules cancéreuses par voie sanguine, particulièrement précoce.

Sa recherche permet quelquefois d'affirmer le diagnostic de tumeur bronchique avant toute symptomatologie pulmonaire.

Sa constatation est toujours un signe de haute gravité qui précède de peu l'issue fatale.

Nous avons étudié les observations de 70 malades, porteurs d'un cancer bronchique anaplasique, ayant été hospitalisés entre 1955 et 1960 à la Clinique Médicale B de M. le Professeur KISSEL et à la Clinique de la Tuberculose de M. le Professeur Agrégé LAMY.

11 de ces malades présentaient des métastases médullaires.

Dans la première partie de cet exposé, nous rappellerons les caractères généraux radio-cliniques, bronchoscopiques, histologiques et métastatiques des cancers anaplasiques.

Dans la deuxième partie, nous essayerons d'analyser les critères hématologiques propres à cette variété de can-

cérs bronchiques. Nous les confronterons avec ceux habituellement décrits dans les cancers bronchiques en général.

Dans la troisième partie, nous étudierons plus spécialement les métastases médullaires de ce cancer et leurs différentes particularités.

Nous terminerons enfin cette étude en isolant une forme clinique particulière, pseudo-hémopathique, propre à la variété à petites et à très petites cellules du cancer bronchique anaplasique.

LES CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES CANCERS ANAPLASIQUES

PLAN

- I. — Classification des cancers bronchiques primitifs.
- II. — Nosologie et classification cytologique des cancers anaplasiques.
- III. — Les aspects radio-cliniques du cancer bronchique anaplasique.
- IV. — Aspects bronchoscopiques et bronchographiques.
- V. — L'extension et les métastases du cancer anaplasique.

CHAPITRE I

CLASSIFICATION HISTO-CYTOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES PRIMITIFS

Le cancer bronchique, un des plus fréquents de l'économie, en est l'un des plus polymorphes, reproduisant dans ses différents aspects l'essentiel des processus tumoraux (PIERSON) (166).

Les classifications histologiques ont été longtemps assez différentes, rendant de ce fait les confrontations délicates, les homologations de termes conjoncturales (GALY) (213).

Depuis 1950, date du Congrès International du Cancer à Paris, et depuis 1954 (Congrès de la Société Internationale de Pathologie Géographique de Washington), les dénominations se sont progressivement standardisées: (BARIETY, DELARUE, PAILLAS; SANTY, BERARD, GALY; MAC DONALD, MAC BURNEY et Coll.).

On classe maintenant les cancers bronchiques en trois grands groupes :

- Les Carcinomes épidermoïdes ou Epithéliomas Malpighiens.
- Les Carcinomes anaplasiques ou Cancers à petites cellules.
- Les Carcinomes glandulaires ou Adénocarcinomes ou Epithéliomas cylindro-cubiques.

Ces trois variétés englobent 95 % des tumeurs primitives des bronches. Les 5 % restants sont formés de tumeurs rares (adénomes, carcinomes bronchiolaires ou alvéolaires, sarcomes).

I. — LES CARCINOMES ÉPIDERMOÏDES sont les plus fréquents.

Ils représentent l'aspect le plus commun des tumeurs bronchiques. On les trouve environ dans 60 % des cas (FLORENTIN et PIERSON) (74).

Ils reproduisent les aspects bien connus des épithéliomas des revêtements malpighiens. Ils peuvent être plus ou moins différenciés; les formes matures en sont l'exception.

On les divise en :

— *Carcinomes épidermoïdes différenciés matures :*

On constate sur les fragments de paroi bronchique biopsiés : des lobules ou travées de cellules néoplasiques avec tous les stades de maturation de la cellule malpighienne (aspects de ponts intercellulaires, kératinisation allant jusqu'à la formation de globes cornés).

La cytologie bronchique révèle des cellules néoplasiques de formes extrêmement diverses et surprenantes, isolées : cellules « têtard » (tadpole cell), cellules « serpent » (snake cell).

— *Carcinomes épidermoïdes différenciés immatures :*

Les boyaux néoplasiques sont formés de cellules polyédriques et polymorphes, entassées les unes sur les autres, bordés par des cellules cylindriques, régulières, périphériques, plus caractéristiques.

Dans les sécrétions, on recueille des placards de cellules polyédriques aux caractères de malignité évidents.

— *Carcinomes épidermoïdes indifférenciés* :

Les cellules sont alors de type indifférencié, à limites imprécises, à noyaux polymorphes.

II. — LES ADÉNOCARCINOMES sont les moins nombreux (environ 5 %), mais aussi les plus différenciés.

Ils ressemblent souvent à des cancers métastatiques et leur individualisation est parfois fort délicate.

Ces épithéliomas ou carcinomes glandulaires sont représentés par des tubes dont l'épithélium de revêtement est bordé par une couche de cellules cylindriques ou cubiques plus ou moins typiques, s'apparentant plus ou moins aux cellules cylindriques bronchiques.

Les formes les plus différenciées sont mucipares.

Ils peuvent revêtir par contre un aspect indifférencié formé de cellules cubiques, cylindriques, ou polygonales ébauchant ou non des rosettes pseudo-acineuses.

III. — LES CARCINOMES ANAPLASIQUES sont très particuliers et encore mal connus. Ils représentent 30 % environ des cancers bronchiques (PIERSON).

Ils sont constitués de nappes de cellules indifférenciées, de petite taille, à noyau seul visible, n'évoquant aucune architecture bien définie, très infiltrantes.

Nous allons les étudier plus en détail par la suite.

Cette classification est facile à retenir, et d'autant plus utile que la majorité des auteurs défend la notion de corrélation, plus ou moins étroite, entre le type histologique de la tumeur bronchique, son aspect radiologique et bronchoscopique, son évolution et sa thérapeutique (HUGUENIN, GEBAUER).

On peut, certes, rencontrer tous les intermédiaires entre les différents groupes; il existe des formes frontières, difficiles à distinguer les unes des autres (carcinomes épidermoïdes et glandulaires dédifférenciés et anaplasiques à

grosses cellules). On peut voir aussi coexister deux formes différentes. C'est pourquoi, pour porter un diagnostic histologique exact, est-on obligé de confronter les aspects fournis par l'examen des crachats, le prélèvement biopsique et l'étude cytologique des produits d'aspiration endobronchique.

CHAPITRE II

LES CANCERS ANAPLASIQUES DES BRONCHES : NOSOLOGIE ET CLASSIFICATION CYTOLOGIQUE

Les cancers anaplasiques des bronches représentent en cancérologie une forme très originale de tumeurs malignes dont on ne connaît aucune correspondance dans un autre organe.

L'élément constitutif de ces cancers est une cellule épithéliale indifférenciée, de morphologie très simplifiée, la rapprochant des cellules embryonnaires d'où le nom de cancer anaplasique.

Parfois, la découverte de formes de passage sur une même préparation permet de rattacher ces cellules primitives à d'autres éléments différenciés généralement dans le sens épidermoïde ou glandulaire, d'où le terme alors employé de cellules dédifférenciées.

Les cancers ou carcinomes anaplasiques sont souvent appelés cancers à petites cellules, non pas que le cancer à grosses cellules n'existe pas, mais il est exceptionnellement authentique et correspond le plus souvent à une forme très peu différenciée de carcinome glandulaire ou épidermoïde.

Les cancers anaplasiques à petites cellules ont, depuis longtemps, intrigué les anatomo-pathologistes.

Considérés comme un sarcome, puis comme un néoplasme d'origine thymique (MENETRIER), leur véritable

nature épithéliale et bronchique n'a été mise en évidence qu'avec les travaux de BARNARD (1926), puis d'HUGUENIN (1928).

Pour BRANDT et les auteurs américains l'épithélioma à petites cellules serait dû à la transformation maligne des petites cellules de l'épithélium de remplacement de la couche basale de l'épithélium bronchique.

Schématiquement, il s'agit d'une tumeur bronchique à petites cellules indifférenciées, à pouvoir métastatique précoce et élevé, d'évolution rapide, toujours fatale.

L'image radiologique est celle d'une opacité dense médiastino-hilaire. La bronchoscopie montre une sténose bronchique avec infiltration diffuse de la muqueuse.

Nombreux cependant sont les cas où l'un des points de ce tableau n'est pas respecté. Il existe, entre autres, des évolutions d'une durée supérieure à un an, des localisations périphériques, des formes endobronchiques bourgeonnantes qui freinent toute velléité de classer les épithéliomas anaplasiques en un cadre trop rigide.

Il semble donc qu'il existe non pas un type de carcinome anaplasique, mais plusieurs que peut seule révéler l'étude cytologique du produit d'aspiration bronchique.

Les recherches de PIERSON, en 1957, à propos de 130 cas de cancers anaplasiques, et plus récemment, en 1960, à Vienne, au 6^e Congrès International sur les Maladies du Thorax, à propos de 250 cas, mettent en évidence l'intérêt d'une classification cytologique des cancers anaplasiques basée sur l'examen des sécrétions bronchiques obtenues par aspiration endobronchique. Le matériel ainsi prélevé fournit à l'examen des cellules parfaitement conservées permettant une étude morphologique précise.

Cette étude n'est pas possible par l'examen des crachats, du fait de l'altération rapide de ces cellules particulièrement fragiles.

L'examen histologique du prélèvement biopsique est encore plus décevant; les cellules, noyées dans un stroma

fibreux et dense, étant facilement traumatisées par les différents temps techniques, rendant difficile, parfois même impossible, leur interprétation.

CLASSIFICATION

Les caractères suivants sont communs à toutes les formes :

— Rapport nucléo-plasmatique très augmenté. Le cytoplasme souvent lysé se réduit à un mince liseré, donnant à la cellule l'aspect de noyau nu.

— Groupement de plusieurs éléments en grappe de raisin ou en chapelet.

Ces aspects permettent de les différencier des noyaux de cellules cylindriques, libérés par cytolysé qui, eux, n'ont jamais tendance à se grouper.

On divise les cancers anaplasiques proprement dits en 2 grands groupes :

A) *Les cancers à petites cellules*: (75 %)

en grains d'avoine (oat-cell carcinoma), ou à petites cellules rondes (small-round cell carcinoma).

Leur forme est ovoïde ou ronde. Leurs contours et leur taille sont réguliers. On note fréquemment sur les lames des aspects d'altération.

Ils correspondent radiologiquement à la forme infiltrante. Ils donnent à la bronchoscopie une sténose légère, une infiltration diffuse, surtout une rigidité bronchique.

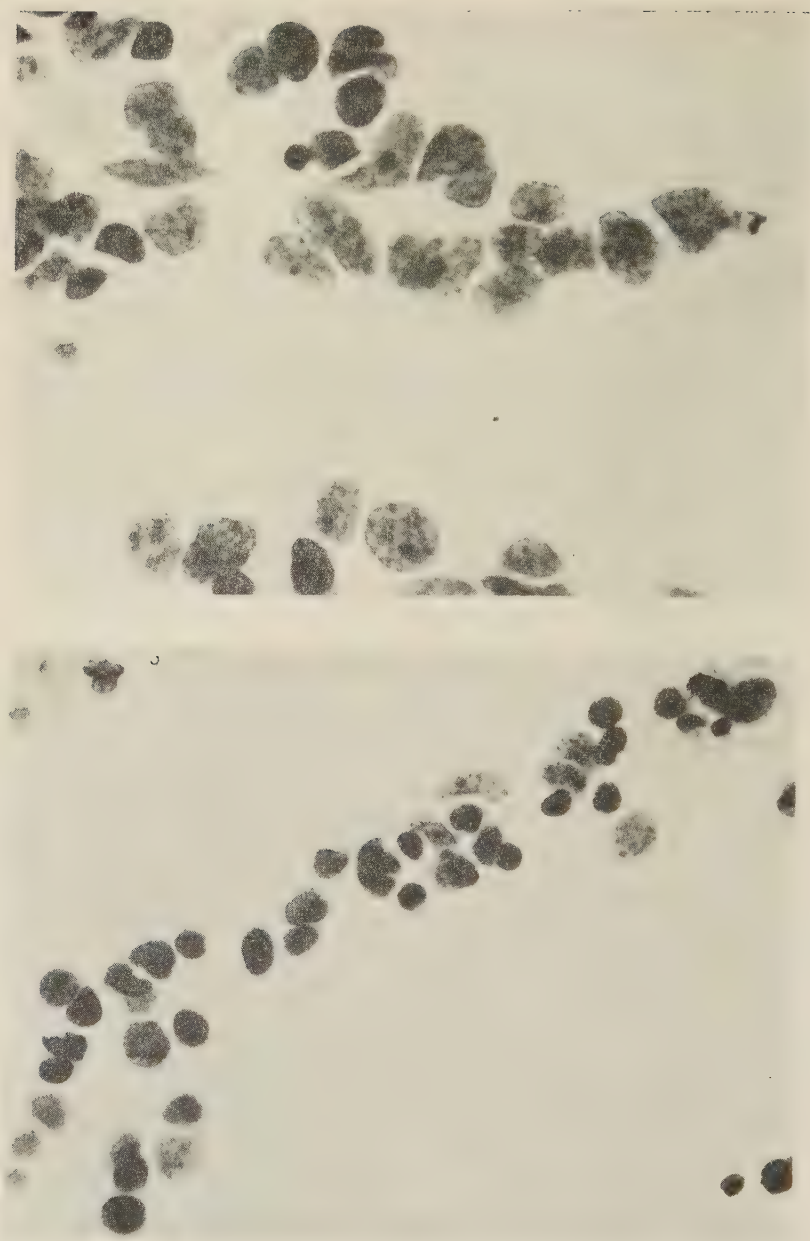
Leur évolution est rapide.

On peut en décrire une variété particulière: le *carcinome à très petites cellules* (5 %).

Les cellules sont de taille égale ou inférieure à celle d'un lymphocyte. Elles sont très fragiles, souvent en voie de nécrobiose.

Elles donnent un aspect radiologique et bronchoscopique voisin du précédent.

Leur évolution en est extrêmement rapide.



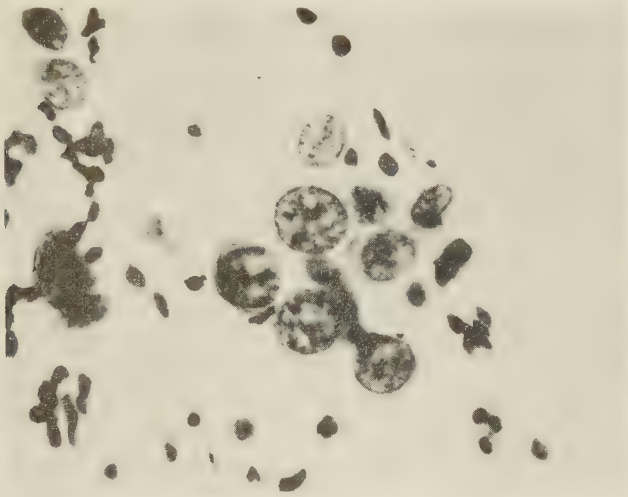
Différents aspects cytologiques des cancers anaplasiques
(Frottis d'aspiration endobronchique)

- Cliché du haut: Variété à petites cellules et à cellules en « grains d'avoine ».
- Cliché du bas: Variété à très petites cellules.

B) *Les cancers à cellules rondes* : (25 %)

Ces cellules sont de taille et de formes identiques aux noyaux des cellules cylindriques bronchiques.

Sur les lames, on note tous les intermédiaires entre ces cellules et les cellules épidermoïdes très peu différenciées.



Variété à cellules rondes (épidermoïde dédifférencié).

Cette forme de carcinome anaplasique sert donc de lien avec les carcinomes épidermoïdes peu différenciés.

Ils sont moins rapidement évolutifs. Ils donnent à la radio une forme hilaire avec atélectasie lobaire, à la bronchoscopie un bourgeon plus souvent qu'une sténose.

En conclusion, on peut donc opposer 2 formes distinctes :

— Le carcinome à petites cellules dont les manifestations sont celles typiques des cancers anaplasiques.

Sa variété à très petites cellules se rapproche tout particulièrement des hémopathies et retiendra toute notre attention dans ce travail.

— Le carcinome à cellules rondes résulte d'une dédifférenciation d'un carcinome épidermoïde. Il donne alors des manifestations anormales.

Dans notre étude, qui porte sur 70 cancers anaplasiques, nous avons relevé :

- 59 cas de cancers à petites cellules (84,3 %), dont 4 à très petites cellules (5,7 %);
 - 10 cas de cancers à cellules rondes ou épidermoïdes dédifférenciés (14,3 %);
 - 1 cas de cancer anaplasique à grosses cellules ou glandulaire dédifférencié (1,4 %).
-

CHAPITRE III

LES ASPECTS RADIO-CLINIQUES DES CANCERS BRONCHIQUES ANAPLASIQUES

Le cancer bronchique anaplasique siège presque exclusivement sur les gros troncs: c'est un *cancer proximal*, ainsi que le signalent LECŒUR (116), P. BOURGEOIS (35), KOURILSKY, DECROIX et GONZALÈS (106).

Il peut revêtir cependant des aspects radio-cliniques assez divers.

On en décrit généralement deux grands types:

- *La forme médiastino-pulmonaire*, forme infiltrante d'emblée, diffuse, la plus caractéristique.
- *La forme hilare ou juxta-hilaire*, localisée, sténosante, assez peu différente de l'aspect classique du cancer bronchique épidermoïde et entraînant rapidement des troubles ventilatoires.

Cette distinction radio-clinique en deux formes distinctes serait due pour BARIETY, DELARUE et PAILLAS (15, 16, 17, 18) à une localisation à des étages différents du processus néoplasique.

La forme médiastino-pulmonaire, pseudo-sarcomateuse, étant le propre des cancers haut situés; la forme localisée dépendant des cancers bas situés sur l'arbre bronchique.

La dépendance entre l'aspect clinique et la localisation du cancer est indiscutable; cependant il nous semble qu'il faille faire intervenir un autre facteur: le type histologique.

Il faut, en effet, signaler que les aspects endoscopiques diffèrent le plus souvent dans les deux formes.

Dans la première, avec envahissement médiastinal précocce, les lésions endobronchiques sont diffuses. Elles prennent l'aspect infiltratif assez peu spécifique ou l'aspect de compression extrinsèque.

Dans la seconde, au contraire, les lésions sont souvent localisées, plus bourgeonnantes, assez proches de celles fournies par le cancer épidermoïde.

Or, ces aspects dépendent du type cytologique. Nous pouvons donc penser qu'il existe indiscutablement une relation étroite entre l'aspect radio-clinique et la variété du cancer anaplasique.

Le cancer à cellules rondes donne plus volontiers une forme hilare et sténosante.

Le cancer à petites et très petites cellules, beaucoup plus évolutif et envahissant, fournit, quant à lui, la plus grande partie des images médiastino-pulmonaires.

Ceci est la conséquence d'une loi générale en matière de cancer bronchique. Le cancer est d'autant plus différencié sur le plan histologique qu'il se développe aux dépens d'un segment bronchique plus distal. C'est ainsi que le cancer des gros troncs est le plus souvent un cancer anaplasique très évolutif (PIERSON).

I. — LA FORME MÉDIASTINO-PULMONAIRE DU CANCER ANAPLASIQUE:

C'est la forme la plus caractéristique. C'est la *forme infiltrante* décrite par KISSEL, LAMY, PIERSON et LARCAN (104). C'est la forme pseudo-sarcomateuse de BARIETTY, DELARUE et PAILLAS.

On la rencontre surtout dans les cancers à petites et très petites cellules.

Cette variété très évolutive atteint rapidement les gîtes ganglionnaires, formant une énorme masse médiastinale, alors qu'au contraire l'épithélium de revêtement bronchique n'est que peu envahi. Il existe dans cette forme une précession de la tumeur péri-bronchique sur le développement endobronchique.

Cet envahissement médiastinal précoce se traduit sur le plan clinique par le classique *syndrome de compression médiastinale* (Obs. n° 5).



Cliché n° 1

Radiographie pulmonaire de face.
Cancer anaplasique de la lobaire supérieure gauche
à forme médiastino-hilaire.

Ces signes médiastinaux prennent le pas sur les signes proprement bronchiques et pulmonaires qu'ils masquent souvent. La toux ne paraît ni précoce, ni importante. Les hémoptysies y seraient rares et tardives (GRILLIAT) (90).

Le tableau de compression médiastinale s'amorce rapidement et se complète en quelques semaines.

Il entraîne :

— un œdème de la partie supérieure du corps, œdème dit « en pèlerine », surtout net au niveau de la face qui est épaissie, élargie, avec un œdème tendu, gonflant les lèvres qui sont violacées, le reste du visage étant congestif et cyanosé. Le cou est épaissi. Les creux sus-claviculaires sont comblés par un œdème dur, élastique, ne gardant pas le godet, sous lequel la palpation révèle quelquefois des dilatations veineuses plus ou moins thrombosées.

Les jugulaires sont dilatées, plus ou moins noyées dans la distension cervicale.

Les membres supérieurs restent souvent de volume subnormal ou présentent un œdème asymétrique.

Au niveau du thorax, on retrouve l'infiltration, mais le signe le plus constant et le plus précoce reste la présence de fines varicosités violacées au niveau des dernières côtes, prédominantes dans les régions sous-mamelonnaires et axillaires basses, souvent en ceinture (LAMY).

— Des troubles de la voix qui est plus basse et plus rauque que normalement, qui peut devenir bitonale par paralysie récurrentielle.

— De la dyspnée, rapidement importante, du fait de la compression trachéale et de l'envahissement néoplasique de la muqueuse du carrefour trachéo-bronchique.

— Plus tardivement de la dysphagie par compression de l'œsophage.

Sur le plan radiologique, l'aspect médiastino-pulmonaire est caractéristique (ADAMS, GEBAUER, BARIETY), du fait des importantes adénopathies médiastinales,

On remarque, avant tout, l'élargissement du médiastin supérieur par une opacité en cheminée, prédominante d'un côté, à limites irrégulières, d'aspect plus ou moins polycyclique.

Les contours ganglionnaires sont estompés par l'infiltration néoplasique de voisinage. Le médiastin apparaît



Cliché n° 2

Radiographie pulmonaire de face.
Cancer anaplasique de la lobaire supérieure droite
à forme médiatino-hilaire.

ainsi élargi, empâté, boursoufflé (KISSEL et LAMY). (Clichés n^{os} 1, 2, 3).

Cet aspect peut simuler celui fourni par le lymphosarcome (LEROUX et HUGUENIN).



Cliché n° 3

Tomographie pulmonaire de face (coupe à 11 cm).
Aspect typique d'envahissement ganglio-médiastinal.
Cancer anaplasique du tronc souche droit.

Pour ces auteurs, le lymphosarcome donnerait plutôt une opacité à cheval sur le médiastin, s'étalant plus ou moins symétriquement, mais toujours largement ou presque sur les deux hémithorax ; alors que le cancer anapla-

sique serait caractérisé par une image en cheminée, débordant d'un seul côté et s'étalant surtout sur un champ pulmonaire. (Clichés n^{os} 1, 2, 3).

Cet aspect très particulier, où les images parenchymateuses d'hypoventilation sont assez rares (GEBAUER), tout au moins au début de l'évolution, s'oppose nettement à celui fourni par les autres types de cancers bronchiques.

Cette forme médiastino-pulmonaire serait plus rare pour HUGUENIN, LEMOINE et FAUVET (95), qui n'en trouvent que 6 cas sur 261 cancers bronchiques en général, que pour KISSEL et LAMY qui en ont rencontré 5 cas sur 32 cancers anaplasiques (16 %) et pour SOULAS et MOUNIER-KUHN (28 % des cancers à petites cellules).

Nous l'avons retrouvée trois fois dans nos observations de cancers avec métastases médullaires. (Obs. II, V, VI); deux fois il s'agissait d'un cancer à très petites cellules, une fois à petites cellules.

Dans deux cas sur trois le cancer siégeait sur un tronc souche.

II. — LA FORME HILAIRE LOCALISÉE:

Cette forme *localisée, hilare ou juxta-hilaire*, assez fréquente, est beaucoup plus banale.

Elle ne diffère guère de celle qu'on a l'habitude de voir dans les cancers épidermoïdes.

Pour DELARUE et PAILLAS, elle serait la conséquence d'un cancer bas situé sur l'arbre bronchique (au niveau de la lobaire inférieure par exemple).

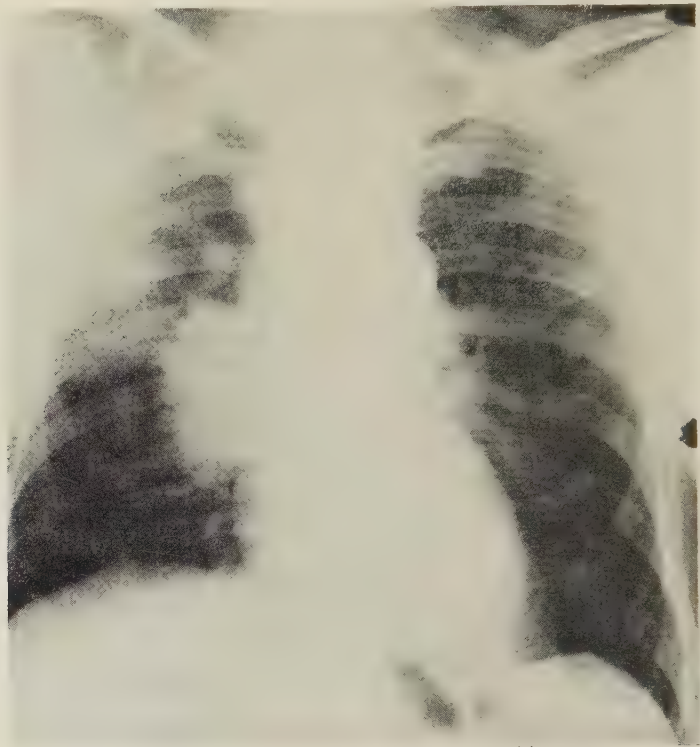
Cette forme serait également souvent rencontrée dans la variété à cellules rondes.

Nous l'avons observée chez 8 de nos malades ayant une métastase médullaire. Cinq fois il s'agissait d'un cancer situé au niveau d'une lobaire inférieure.

Dans cette forme localisée, il n'y a pas de compression médiastinale précoce comme précédemment. et on retrouve les signes cliniques et radiologiques habituels du cancer bronchique, au début du moins.

Toutefois, l'évolution diffère totalement de celle du cancer épidermoïde. L'envahissement médiastinal devient vite prédominant, alors que le cancer malpighien peut longtemps rester limité.

Radiologiquement, le cancer se traduit par une image

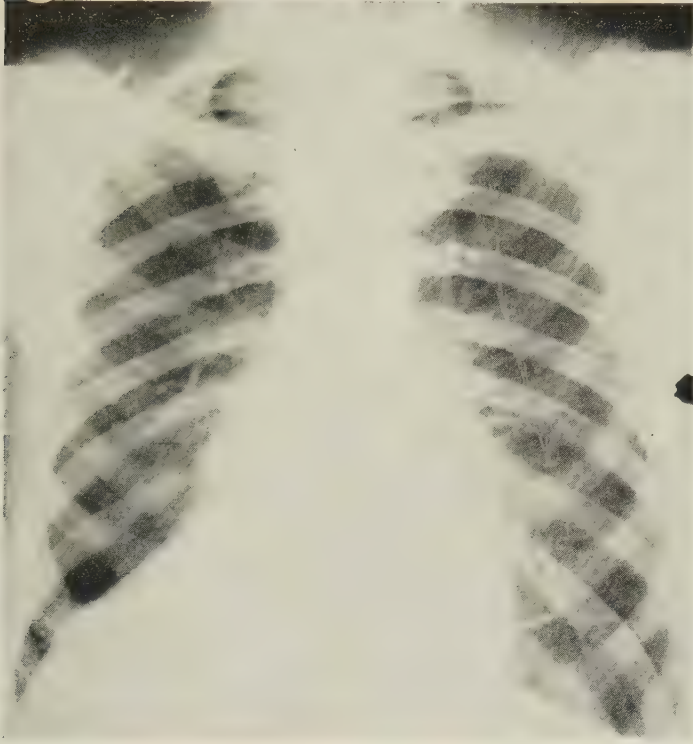


Cliché n° 4
Radiographie pulmonaire de face.
Cancer anaplasique droit à forme hilare :
image en « pattes de crabe ».

anormale au niveau du hile. Elle est due soit à la tumeur proprement dite et à son retentissement immédiat sur le parenchyme voisin, soit à la présence d'adénopathies.

L'image de la tumeur est souvent une opacité, plus ou moins arrondie, homogène, dense, plus ou moins bien li-

mitée à l'extérieur, avec des prolongements en « pattes de crabe », de siège hilare ou juxta-hilaire. (Obs. n° VIII) (Cliché n° 4).



Cliché n° 5

Radiographie pulmonaire de face.
Cancer anaplasique droit (lobaire inférieure).
Atelectasie du lobe inférieur droit.

Les adénopathies peuvent être isolées, avec une masse à limites externes très précises et de contour bien arrondi, ou multiples avec un contour polycyclique noyé en partie par les ombres parenchymateuses créées par le développement de la tumeur.

Les tomographies de face et de profil sont souvent nécessaires pour les différencier. (Clichés n^{os} 3-8).



Cliché n° 6

Cancer anaplasique de la lobaire supérieure droite
avec atélectasie du lobe supérieur droit.
Réaction pleurale de la base droite.

Cette forme localisée s'accompagne précocement de troubles ventilatoires des territoires pulmonaires avoisnants, lobaires ou segmentaires. Il s'agit d'images d'hy-

poventilation ou d'atélectasie dues à une obstruction bronchique plus ou moins complète. (Clichés n^{os} 5, 6, 7, 8).

En résumé, le cancer bronchique anaplasique se présente essentiellement sous deux aspects radio-cliniques.



Cliché n° 7

Radiographie pulmonaire de face.
Cancer anaplasique de la lobaire inférieure gauche.
Atélectasie du lobe inférieur gauche
Réaction pleurale d'accompagnement.
Métastase osseuse de l'arc postérieur de C5.

— *La forme médiastino-pulmonaire* rencontrée dans les cas de cancers haut situés et souvent à petites et très petites cellules. C'est la forme la plus évocatrice.

— *La forme hilare*, banale, avec troubles ventilatoires, dans les cas de cancers bas situés ou à cellules rondes. Cette forme est peu différente de celle fournie par le cancer épidermoïde.



Cliché n° 8

Tomographie pulmonaire de face (coupe à 12 cm).
Cancer anaplasique de la lobaire inférieure droite. Calcification ganglionnaire.
Adénopathies hilaires.
Atelectasie du lobe moyen et du lobe inférieur droit.

CHAPITRE IV

ASPECTS BRONCHOSCOPIQUES ET BRONCHOGRAPHIQUES DES CANCERS ANAPLASIQUES

On a cherché, depuis longtemps, à prévoir le type histologique d'un cancer bronchique d'après les données fournies par l'endoscopie.

GEBAUER, en 1941, a pu ainsi identifier le type de la tumeur dans 60 % des cas.

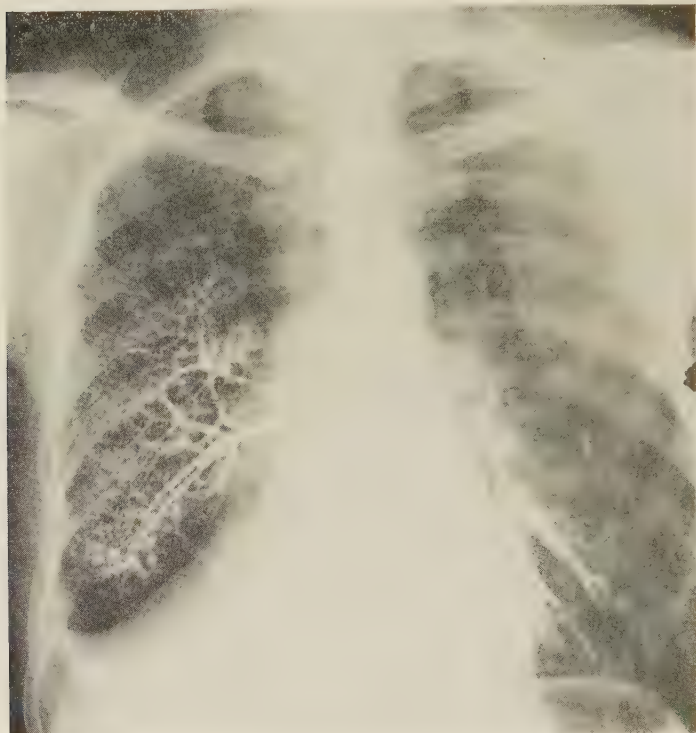
Récemment, BARIETY, DELARUE et PAILLAS; SOULAS et MOUNIER-KUHN (194) ont précisé les corrélations existantes *entre* les formes anatomiques et bronchoscopiques.

GRILLIAT et ANTHOINE (90) ont repris cette étude en ce qui concerne les cancers anaplasiques et plus spécialement les cancers à petites cellules.

Il est rare de rencontrer, au début de son évolution du moins, un aspect bourgeonnant tel qu'on le décrit dans la majeure partie des cancers épidermoïdes. On peut néanmoins le constater à un stade plus avancé où la tumeur prend l'aspect de multiples petits bourgeons, reposant sur un épais matelas d'infiltration.

Le carcinome anaplasique a, avant tout, une *tendance infiltrative diffuse*, avec épaissement de la paroi bronchique, élargissement et déformation des éperons, parfois bombement pariétal, avec une muqueuse plus ou moins colorée, plus ou moins hémorragique au contact du tube.

Cet aspect se rencontre dans les $\frac{3}{4}$ des cas, et le plus souvent dans la forme radio-clinique médiastino-pulmonaire. Cette infiltration peut d'ailleurs progressivement rétrécir le calibre de la bronche et la sténoser.



Cliché n° 9

Bronchographie lipiodolée.
Cancer anaplasique de la lobaire inférieure droite.
Amputation complète de la bronche lobaire inférieure droite
avec image de sténose en « carotte ».

GRILLIAT, étudiant les aspects endoscopiques de 21 cancers à petites cellules, a trouvé 16 formes infiltratives (76 % des cas), dont 7 à tendance sténosante.

Ce sont des aspects endoscopiques de ce type que nous avons nous-même noté le plus souvent.

Cette infiltration peut être d'interprétation délicate. Il faut, en effet, une certaine expérience pour reconnaître quelques signes discrets de début, comme l'aspect gaufré de la muqueuse, son allure figée, privée de systole. On pourra hésiter d'autant plus que, souvent, la continuité de l'épithélium est conservée et que le contexte clinique pourrait évoquer une compression ganglionnaire extrinsèque.

La biopsie bronchique est difficile. La pince accroche mal et dérape. Le prélèvement est, en général, trop superficiel et donc négatif.

De même, l'aspiration endobronchique, si elle n'est pas suffisamment forte et prolongée, pourra également être négative du fait de la tendance peu exfoliatrice de cette tumeur, proliférant en nappes diffuses sous un épithélium conservé, métaplasie.

Il faudra donc savoir éviter toutes ces difficultés pour arriver à un diagnostic bronchoscopique exact.

La *bronchographie lipiodolée* ne fournit que peu d'images spécifiques (E. BERNARD et WEIL) (208), surtout pour les tumeurs des grosses bronches.

Toutefois, on pourra noter des images très évocatrices d'amputation bronchique avec rétrécissement progressif, « en radis » ou « en carotte », dû à une sténose régulière (Obs. n° IX) (Cliché n° 9).

CHAPITRE V

L'EXTENSION ET LES MÉTASTASES DU CANCER BRONCHIQUE ANAPLASIQUE

Tous les auteurs sont d'accord pour admettre qu'il existe une relation étroite entre le type histologique d'un cancer bronchique et son pouvoir métastatique et expansif. Ce « génie évolutif » est particulièrement intense et précoce en ce qui concerne le cancer anaplasique, surtout dans sa variété à petites cellules. Il dissémine rapidement dans toute l'économie, ce qui explique son extrême gravité et l'impossibilité d'envisager pour lui une thérapeutique chirurgicale, même si le diagnostic en est fait apparemment précocement.

Nous envisagerons successivement les modes et les voies de propagation du cancer anaplasique, puis nous étudierons les différents types de métastases en comparant les résultats des auteurs avec nos propres constatations.

I. — LES MODES DE PROPAGATION DU CANCER ANAPLASIQUE :

(LECŒUR [116], GALY [213], BARIETY, DELARUE et PAILLIAS [15 à 18]).

3 voies principales de diffusion sont possibles :

— La voie aérienne, endobronchique : le cancer se développe par coulées péribronchiques.

— La voie lymphatique avec les relais ganglionnaires hilaires et médiastinaux. Cette atteinte ganglio-médiastinale y est particulièrement intense.

— La voie sanguine: les embolies cancéreuses métastatiques essaient rapidement dans la majeure partie des viscères de l'organisme, surtout dans l'os, le foie et le système nerveux.

A) *L'extension péri-bronchique :*

Elle est fréquente dans le cancer anaplasique. Elle réalise la forme infiltrante, dite « en coulées péribronchiques », génératrice de compression extrinsèque de la bronche. Cette extension, centripète ou centrifuge, se fait surtout vers le haut, dans la péribronche, puis dans la sous-muqueuse, vers la trachée.

L'épithélium est intact au début, ou le siège d'une métaplasie malpighienne ou cubique. Les cartilages sont habituellement respectés.

Tardivement enfin, l'épithélium est lésé et des bourgeons néoplasiques peuvent apparaître dans la lumière de la bronche.

On explique ainsi la propagation au poumon opposé.

B) *La voie lymphatique :*

Les embolies cancéreuses lymphatiques sont extrêmement précoces et abondantes. ROUSSEL et ses collaborateurs (183) ont bien montré que cette extension se fait de proche en proche, inéluctablement, sans sauter de relais ganglionnaires, en suivant les voies lymphatiques décrites par les anatomistes. Ganglions interbronchiques, intertrachéo-bronchiques, puis latéro-trachéaux sont successivement envahis par le processus cancéreux, qui peut ensuite gagner les ganglions rétro et sus claviculaires.

Cette diffusion lymphatique, associée à la diffusion de voisinage dans le médiastin, véritable médiastinite cancéreuse propre au cancer anaplasique, réalise cette forme anatomo-clinique particulière, médiastino-hilaire, dont l'aspect rappelle une tumeur médiastinale maligne, lymphosarcome en particulier.

Tous les éléments du médiastin peuvent alors être compris dans cette gangue: artères, veines, œsophage, nerfs récurrents et phréniques, péricarde. On a rapidement réalisé un syndrome clinique de compression médiastinale.

C) La voie sanguine : Les métastases viscérales à distance.

Cet essaimage des cellules cancéreuses est, lui aussi, pratiquement constant, intense, et extrêmement précoce. L'atteinte des vaisseaux du médiastin est pratiquement la règle (des veines en particulier). Ces veines sont envahies par les cellules malignes qui sont alors déversées dans le torrent sanguin et peuvent s'arrêter et coloniser dans n'importe quel viscère (CLAGETT et Mac DONALD) (127).

En 1935, OLSON (158) signalait 96 % de métastases extra-thoraciques dans les cancers anaplasiques autopsiés. BEELER (21), dans une statistique plus récente de 1950, en trouve 95 %; AUERBACH, 57 %.

On voit ainsi le pouvoir de dissémination sanguine exceptionnel de cette forme de cancer bronchique. Il est donc rare, à l'autopsie de tels malades, de ne pas trouver de métastases viscérales. (ARKIN et WAGNER [7], GEBAUER [85], KOLETSKY, REINGOLD).

Ceci l'oppose donc aux cancers épidermoïdes qui sont bien moins fréquemment métastatiques (17 % des cas pour AUERBACH).

Les adénocarcinomes se rapprochent, eux, beaucoup plus des cancers à petites cellules. Ils sont également très métastatiques (75 % des cas pour AUERBACH; 82 % pour OLSON).

II. — LES DIFFÉRENTS TYPES DE MÉTASTASES DU CANCER ANAPLASIQUE :

Cette question a été étudiée par de nombreux auteurs. Il faut signaler récemment la thèse de BERNARD, à Bordeaux (1959) (24). A Nancy, ce sujet a inspiré toute une série de thèses : GARNIER (82), LAUGIER (112), SIBRE (191), Mme DOLLON (59).

La fréquence des différents types de métastases ne peut être appréciée que par des contrôles anatomo-pathologiques rigoureux et systématiques. C'est pourquoi les chiffres diffèrent selon les auteurs.

Il faut toutefois retenir l'extrême diversité de ces localisations métastatiques, qui intéressent aussi bien le foie, le cerveau, le rein, les surrénales que l'os.

A) *Les métastases hépatiques* : sont les plus fréquentes (LAUGIER).

Cette fréquence apparaît dans le tableau suivant :

58 %	des cancers anaplasiques pour ARKIN et WAGNER,
66 %	pour KOLETZKY (1938),
55 %	pour BEELER (1950),
44,5 %	pour REINGOLD (1950),
38,5 %	pour TANNER (1952).

LAUGIER (1957) a constaté 8 métastases hépatiques de cancers anaplasiques pour 1 de cancer épidermoïde.

La fréquence moyenne de ces métastases hépatiques est donc environ de 52 % (1 cancer anaplasique sur 2 métastases dans le foie), contre 41 % au cancer glandulaire et seulement 23 % pour la variété épidermoïde.

B) *Les métastases osseuses* viennent ensuite (GARNIER) : On en trouverait dans :

23 %	des cas pour KOLETZKY,
21 %	pour ARKIN et WAGNER,

26 % pour KISSEL et Coll. (103),
22 % pour JAFFE (96),
28 % pour OLSON,
15 % pour STEIN et JOSLIN,
27 % pour KARCZAG.

Soit un chiffre moyen de 23 %.

Les localisations sont variables.

OLSON en donne le tableau suivant :

- Vertèbres: 56 %.
- Côtes: 22 %.
- Crâne, extrémité supérieure du fémur: 8 %.
- Bassin, tibia, clavicule: 4 %.

Il semble exister une électivité pour les os plats (rachis, côtes, bassin, crâne) et l'extrémité supérieure des os longs. Ceci est dû probablement, comme nous le verrons ultérieurement, à leur richesse en moelle osseuse rouge, active.

C) *Les métastases surrénaliennes* (12 % pour ARKIN et WAGNER), cérébrales, rénales (20 % pour KOLETISKY; 8 % pour ARKIN et WAGNER), viennent ensuite.

L'atteinte du pancréas, de la rate, de la thyroïde, de la peau est diversement appréciée suivant les auteurs.

D) *Les atteintes ganglionnaires* sont à mettre un peu à part, car relevant d'une propagation lymphatique et non plus sanguine.

Pour KOLETISKY, cette atteinte porterait sur les ganglions cervicaux dans 48 % des cas, de même que sur les ganglions abdominaux profonds; dans 8,5 % des cas sur les ganglions axillaires; dans 5,7 % sur les ganglions inguinaux.

E) *Les métastases médullaires* enfin, sont le propre des cancers anaplasiques.

Leur fréquence est beaucoup plus grande qu'on ne peut l'imaginer.

OCHSNER et DEBAKEY (154), sur 3 047 autopsies de cancers bronchiques en trouvent 21 % représentées presque exclusivement par les cancers anaplasiques.

MOREL et BRETIN (147), en France, en trouvent 12 cas sur 70 cancers anaplasiques, soit 17,1 %.

KISSEL et Coll. (102) en signalent 12 % dans leur statistique de 1957.

On voit donc que le cancer anaplasique atteint avec prédilection :

- Le foie (52 %).
- L'os (23 %),
- La moelle osseuse (18 %),
- Le tissu nerveux.

Il est vrai qu'il s'agit là de localisations qui donnent une symptomatologie bruyante et souvent évidente, qui touchent des viscères faciles à explorer (foie, os).

Les autres métastases (rein, rate, surrénales), intéressent des viscères profonds et ne sont, le plus souvent, que des découvertes d'autopsies.

III. — STATISTIQUE PERSONNELLE :

Elle est faussée, en partie, par le fait que nous n'avons par réalisé chez nos malades des autopsies systématiques. Elle n'a donc qu'une valeur indicative. Elle porte sur 70 cancers anaplasiques.

Nous avons constaté des métastases cliniquement ou radiologiquement visibles chez 33 de nos malades, soit 47 %. Ce pourcentage se rapproche de celui donné par AUERBACH (57 %). Il s'éloigne nettement des 95 % d'OLSON, mais il s'agit, chez lui, d'autopsies systématiques.

Répartition des métastases :

— Foie	: 17 cas — 24 %
— Os	: 14 cas — 20 %
— Moelle osseuse	: 11 cas — 16 %
— Cerveau	: 7 cas — 10 %
— Adénopathies externes	: 5 cas — 7 %
— Rein	: 2 cas — 2,8 %
— Rate	: 1 cas — 1,4 %
— Surrénale	: 1 cas — 1,4 %.

Les métastases osseuses se répartissent elles-mêmes de la façon suivante:

— Rachis	: 10 cas — 71 %
— Crâne, côtes, bassin	: 3 cas — 21 %
— Fémur	: 1 cas — 7 %.

Il nous a paru intéressant de confronter nos résultats avec ceux fournis en 1957 par KISSEL et Coll., et portant sur 100 cancers bronchiques (32 cancers anaplasiques et 68 cancers épidermoïdes). On y voit le caractère nettement moins métastatique de la forme épidermoïde (20 % contre 47 % pour le cancer anaplasique).

	Statistique de KISSEL et Coll. (1957)		Notre statistique (1961)
<i>Métastases</i>	32 anaplasiques 47 %	68 épidermoïdes 20 %	70 anaplasiques
Foie	10 - 31 %	5 - 7 %	17 - 24 %
Os	4 - 12 %	11 - 16 %	14 - 20 %
Moelle osseuse	4 - 12 %	0 %	11 - 16 %
Système nerveux	6 - 19 %	4 - 5,8 %	7 - 10 %
Rein	3 - 6 %	1 - 1,4 %	2 - 2,8 %
Surrénale	2 - 3 %	1 - 1,4 %	1 - 1,4 %
Peau		1 - 1,4 %	
Rate			1 - 1,4 %
Adénopathies externes			5 - 7 %
Adénopathies abdominales			5 - 7 %

Nous retrouvons donc la diversité des métastases du cancer anaplasique, citée par tous les auteurs, avec une plus grande fréquence pour le foie, l'os et les différents viscères abdominaux.

Nous constatons, surtout, qu'il existe, parmi toutes ces métastases, une forme qui est propre au cancer anaplasique et plus spécialement à la variété à petites cellules [OCHSNER et DEBAKEY; FRUHLING et HORRENBERGER (76-77); MOREL et BRETIN.]

C'est cette dernière que nous envisageons d'étudier en détail dans les pages suivantes.

L'ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE DES CANCERS ANAPLASIQUES

PLAN

I. — *L'étude hématologique des cancers bronchiques en général :* Rappel des principaux critères.

A) Les modifications de l'hémogramme :

- les anomalies de la lignée rouge,
- les anomalies de la lignée blanche.

B) Les modifications de la vitesse de sédimentation.

C) Les modifications de l'électrophorèse des protides sanguins.

D) Les modifications du myélogramme.

E) Réactions leucémoïdes, leucémies véritables au cours des cancers bronchiques.

RÉSUMÉ.

II. — *L'étude hématologique des cancers anaplasiques :*

A propos de nos 70 observations.

A) Les modifications de l'hémogramme :

- modifications de la lignée rouge,
- modifications de la lignée blanche.

B) Les modifications de l'électrophorèse.

C) Les modifications du myélogramme.

D) L'anémie myélo-érythroblastique : le rôle des métastases médullaires au cours des cancers anaplasiques.

RÉSUMÉ.

CHAPITRE I

L'ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE DES CANCERS BRONCHIQUES EN GÉNÉRAL RAPPEL DES PRINCIPAUX CRITÈRES

Cette étude a été entreprise par un certain nombre d'auteurs. En France, il faut signaler surtout l'excellent mémoire de BARIETY et BOIRON, en 1956 (14).

Ces auteurs se sont attachés à décrire les différentes modifications de l'hémogramme, du myélogramme, de la vitesse de sédimentation, de l'électrophorèse des protides du sérum sanguin au cours de l'évolution des cancers bronchiques.

Ils ont recherché s'il existait des modifications suffisamment significatives des éléments figurés du sang, pour que cette étude hématologique puisse être prise en considération dans la discussion du diagnostic et du pronostic.

De même, ils ont étudié les corrélations qui pouvaient exister entre ces modifications, le type histologique du cancer en cause, le degré de surinfection pulmonaire.

A. — LES MODIFICATIONS DE L'HÉMOGRAMME :

Le cancer des bronches s'accompagne de fréquentes modifications des éléments figurés du sang.

En général, elles restent modérées. Elles ont un intérêt inégal selon les lignées. Elles peuvent porter à la fois sur les lignées rouge et blanche.

1) *Les anomalies de la lignée rouge : l'anémie.*

La lignée rouge est touchée de façon contingente. Le plus souvent il existe une anémie discrète. Elle est rarement importante. Il s'agit d'une anémie normochrome ou hypochrome. Elle est analogue à toutes les anémies cancéreuses. Elle est souvent due à une destruction exagérée des globules rouges. Si l'on étudie la durée de vie des hématies par la méthode des hématies marquées d'ASHBY, on constate que celle-ci est raccourcie. La majorité des auteurs incrimine un facteur hémolytique probable (J. BERNARD).

On peut quelquefois observer une anémie grave, s'accompagnant d'une érythroblastose et d'une myélocytose sanguine et médullaire. Cette anémie myélo-érythroblastique est le fait des métastases osseuses (TAPIE et LAPORTE) (198). Elle n'est pas propre aux cancers bronchiques. Nous l'étudierons ultérieurement.

Sur les 100 malades de BARIETY et BOIRON :

- 14 % avaient un nombre normal de globules rouges ;
- 72 % avaient une anémie discrète (entre 3 500 000 et 4 000 000 de globules rouges au mm³) ;
- 14 % avaient une anémie inférieure à 3 500 000 globules rouges, mais chez aucun malade ce taux n'était inférieur à 2 500 000.

Dans un cas seulement il existait une érythroblastose sanguine.

2) *Les anomalies de la lignée blanche :*

Leucocytose et neutrocytose sont les modifications habituelles de cette lignée. Elles sont dues, le plus souvent, à l'infection broncho-pulmonaire et cela est surtout vrai pour les cancers épidermoïdes volontiers nécrotiques.

Ceci est d'ailleurs valable quelle que soit l'origine du cancer.

Cette cause n'est certes pas la seule. On fait jouer aussi un rôle, dans cette augmentation des leucocytes, aux produits de désintégration tumorale, acides nucléiques ou dérivés.

STOWELL, en particulier, a montré que les acides nucléiques des tissus tumoraux étaient augmentés et quelquefois qualitativement différents de ceux des tissus normaux.

Expérimentalement, on augmente le taux des polynucléaires adultes matures par injections à l'animal de protéines homologues ou étrangères.

Par ailleurs, il ne faut pas oublier que le poumon joue un grand rôle dans la régulation de la leucocytose (AMBRUS et BIERMAN). Les territoires pulmonaires sont un réservoir important de globules blancs.

Dans la série de BARIETY et BOIRON :

61 % des malades présentaient une leucocytose supérieure à 10 000 globules blancs au mm^3 .

Dans 29 cas elle était modérée, comprise entre 10 et 13 000 globules; dans 21 cas elle était franche, entre 13 et 16 000; dans 11 cas elle était marquée, supérieure à 16 000 leucocytes.

Dans 2 % des cas seulement on notait une leucopénie inférieure à 4 000 globules blancs par mm^3 .

La neutrocytose est la modification la plus nette. Elle est observée dans 92 % des cas. Il s'agit de « neutrocytes » de type adulte, matures. Ces polynucléaires neutrophiles ont une formule d'ARNETH déviée vers la droite (PATIALA) (161).

On peut observer également *d'autres modifications* :

— Une *éosinophilie* existe dans 30 % des cas environ. Elle est habituellement peu importante. Elle entre dans le cadre des éosinophilies d'origine cancéreuse (BOUSSER).

11 malades de BARIETY et BOIRON avaient une éosinophilie supérieure, à 500 éléments par mm^3 . C'est souvent un signe de mauvais pronostic.

— Une monocytose observée dans 50 % des cas, contraste avec la diminution des lymphocytes.

Des élévations importantes du taux des leucocytes ont été signalées (KRUMBHAAR) (108), (RIOL) (174), pouvant réaliser de véritables réactions leucémoïdes. Nous les étudierons dans un paragraphe spécial, ainsi que l'association de cancers bronchiques et de véritables leucémies (MOERTEL et HAGEDORN) (145).

Les perturbations de l'hémogramme, au cours des cancers bronchiques en général, peuvent donc se résumer ainsi :

- Anémie modérée,
- Leucocytose avec neutrocytose,
- Monocytose modérée avec lymphopénie,
- Eosinophilie discrète.

Pour BARIETY et BOIRON, ces anomalies s'observent, avant tout, dans les cancers bronchiques épidermoïdes. Les cancers anaplasiques n'auraient pas de formule hématologique spéciale.

Valeur moyenne des constantes sanguines au cours des cancers épidermoïdes et anaplasiques (d'après ces auteurs).

	<i>Cancers épidermoïdes</i>	<i>Cancers anaplasiques</i>
	—	—
Globules rouges	4 020 000	3 950 000
Globules blancs	13 090	9 870
Neutrocytose	73,3 %	70,9 %
Eosinophilie	2,21 %	1,44 %
Monocytose	5,39 %	6,52 %

B. — LES MODIFICATIONS DE LA VITESSE DE SÉDIMENTATION :

Celle-ci est toujours élevée et ce, de façon considérable. L'anémie, l'infection, les modifications protéiques du sang jouent, à la fois, dans cette élévation.

On trouve, comme valeurs moyennes :

- 40 mm à la première heure,
- 100 mm à la deuxième heure.

C. — LES MODIFICATIONS DE L'ÉLECTROPHORÈSE DES PROTIDES SANGUINS

On constate habituellement :

- Une discrète baisse des albumines,
- Une augmentation quelquefois importante des alpha-2-globulines. Elle serait en rapport avec des phénomènes de nécrobiose du cancer (KOURILSKY).

Toutes ces modifications de l'hémogramme, de l'électrophorèse, de la vitesse de sédimentation font partie d'une loi générale en cancérologie.

Elles ne sont pas propres au cancer du poumon. Elles peuvent s'observer au cours du développement, dans l'économie, de tout cancer viscéral.

Elles sont néanmoins intéressantes à connaître, car elles peuvent être utiles dans certains diagnostics délicats.

Il en est de même pour les modifications du myélogramme.

D. — LES MODIFICATIONS DU MYÉLOGRAMME

L'étude de la moelle osseuse au cours des cancers bronchiques.

BARIETY et BOIRON n'ont étudié les modifications du myélogramme que chez 15 de leurs malades.

Ils n'ont jamais constaté d'hypoplasie médullaire ; au contraire, le plus souvent, les frottis étaient riches.

Le pourcentage des érythroblastes est habituellement augmenté ; celui des plasmocytes dans 25 % des cas.

La série granulocytaire est le plus souvent normale.

En résumé, quand la moelle osseuse n'est pas atteinte par les métastases, elle réagit peu à l'évolution du cancer.

Ces métastases médullaires sont justement le propre des cancers anaplasiques. Elles sont rares au cours des cancers glandulaires, exceptionnelles au cours des épidermoïdes.

E. — RÉACTIONS LEUCÉMOÏDES ET LEUCÉMIES VRAIES AU COURS DES CANCERS BRONCHIQUES

Nous venons de voir qu'il existe, au cours de l'évolution des cancers bronchiques, des modifications de la lignée blanche du sang à type d'hyperleucocytose modérée avec neutrocytose (inférieure à 20 000 globules blancs).

On a récemment décrit de véritables réactions leucémoïdes d'accompagnement, lymphoïdes ou myéloïdes (KRUMBHAR, RIOL, BLANCHON).

1) *Les réactions leucémoïdes de type myéloïde :*

On les trouve dans les observations de TURIAF et BLANCHON (1957) (31) : 62 000 globules blancs ; de JACKSON : 116 000 globules blancs ; de FAHEY (66) : 50 000 globules blancs ; de CHEN et WALZ (1958) (42).

BARIETY et BOIRON n'en ont jamais rencontré.

Pour CHEN et WALZ, la réaction leucémoïde myéloïde peut se définir comme une leucocytose périphérique avec déviation à gauche de la formule d'ARNETH, en général supérieure à 40 ou 50 000 leucocytes. Cette réaction peut gagner la moelle, qui est le siège d'une hyperplasie myélocytaire.

Il n'y a jamais de hiatus leucémique. Il n'y a pas d'augmentation des éléments plus jeunes myéloblastiques ou promyélocytaïres, pas d'augmentation du nombre des éosinophiles et des basophiles. Ceci permet de faire la différence avec une leucémie vraie.

Ces modifications de la lignée blanche entrent dans le cadre des manifestations para-néoplasiques dont on décrit

un nombre accru d'observations, à l'heure actuelle, manifestations induites par la présence d'un cancer dans l'organisme, à fortiori s'il existe une métastase ostéomédullaire.

Pour HILL et MEYER, il s'agit de l'action d'un facteur toxique ou de protéines anormales, secrétées par les cellules cancéreuses, sur la moelle osseuse.

Pour FAHEY et LISA, il s'agirait simplement d'un effet mécanique irritatif produit par le contact des cellules malignes.

Cet effet stimulant sur le système hématopoïétique entraîne une hyperplasie des éléments myéloïdes, au lieu de l'aplasie habituelle. Ce phénomène est à rapprocher de celui qui est admis pour expliquer l'érythroblastose cancéreuse.

2) *Les réactions leucémoïdes de type lymphoïde:*

Parallèlement, on a décrit des cancers du poumon avec réaction leucémoïde, simulant la leucémie lymphoïde avec plus ou moins d'exactitude.

BOUSSER et MATHE, en 1954 (37) en rapportaient un certain nombre de cas observés en France et à l'Etranger: Observations de LEHELLE et VIALARD (115), en 1946; de GENEVRIER (86); de DEPARIS et DIKERMANN (58), en 1949; d'EVEN (65), en 1950; de BOUSSER et MATHE; de LITWING (122), en 1953.

Le tableau clinique peut en être variable. Le cancer bronchique est au premier plan ou au contraire méconnu. Le sujet peut présenter ou non des adénopathies et une splénomégalie.

L'hémogramme attire toujours l'attention avec une leucocytose variable de 15 000 à 100 000 et plus, formée avant tout de lymphocytes (50 à 90 %).

Le myélogramme est lui aussi le siège d'une lymphocytose (30 à 65 %).

L'étude des viscères ne montre pas d'infiltration leucosique. Il existe une hyperplasie lymphoïde importante au pourtour de la tumeur et des métastases cancéreuses, surtout ganglionnaires et spléniques.

Cette lymphocytose peut disparaître avec le traitement de la tumeur causale (EVEN).

On peut incriminer, là aussi, un rôle stimulant de la lymphopoïèse à des substances secrétées par les cellules cancéreuses.

Cette lymphopoïèse peut naître sur place, dans le poumon, autour du néoplasme lui-même, avec extension secondaire sanguine et médullaire. Le poumon est, on le sait, un organe riche en formations lymphoïdes.

Elle peut naître également dans les ganglions et la rate, envahis par les cellules métastatiques du cancer primitif (Cas de BOUSSER et MATHE).

3) *Cancers bronchiques et leucoses:*

On a décrit enfin de véritables leucémies associées aux cancers bronchiques.

— Observations de MOERTEL et HAGEDORN de la Mayo-Clinic (1957) (145), qui rassemblent 17 cas de leucémies myéloïdes coexistantes avec un cancer bronchique.

— Observations de BERESFORD (1952) (22).

— En France, cas d'EVEN, ROUJEAU et PERALDI, en 1959 (181), concernant un cas de cancer anaplasique en « grains d'avoine » ; observation de GIRAUD et CAZAL, en 1949 (88).

Dans ces dernières observations, il s'agit de leucémies lymphoïdes.

L'authenticité de ces leucémies véritables ne peut être mise en doute. Il existe des adénopathies et une splénomégalie. L'hémogramme révèle une lymphocytose considé-

nable: 388 000 leucocytes dont 90 % de lymphocytes pour BERESFORD, 140 000 leucocytes pour GIRAUD, 58 000 leucocytes avec 73 % de lymphocytes pour EVEN.

Le myélogramme est également caractéristique.

L'autopsie a révélé dans tous ces cas: la présence d'un cancer bronchique, l'absence de métastases ostéo-médullaires, l'infiltration viscérale leucosique.

Pour certains auteurs, il s'agirait d'une coïncidence, d'une association fortuite de deux cancers. Pour d'autres, il s'agirait d'une même maladie, d'un même terrain cancérigène. Pour EVEN et ses coll., il existerait au sein de certaines tumeurs un facteur susceptible d'aider au développement d'autres tumeurs (facteur de SHEAR), (facteur de YAMADA et TAKANO).

Ces réactions leucémoïdes, ces leucémies véritables sont assez exceptionnelles et s'observent plus rarement dans les cancers anaplasiques que dans les cancers malpighiens. Nous n'en avons jamais observé.

Elles traduisent, le plus souvent, la présence de métastases difficiles à isoler, mais aussi de métastases spléniques ou ganglionnaires. Elles peuvent être déclenchées par l'effet irritatif, local ou à distance, de substances libérées par les cellules cancéreuses.

4) *Cancer bronchique et maladie de WALDENSTRÖM:*

Un dernier point reste à étudier: c'est l'association d'un cancer du poumon et d'une maladie de WALDENSTRÖM. STREIFF en cite deux cas dans sa thèse.

Il s'agit de cancers bronchiques associés à une hypertrophie des organes lymphoïdes, avec lymphocytose sanguine et médullaire, avec accentuation marquée de la vitesse de sédimentation, avec bouleversement de la formule protidique (hyperglobulinémie, macroglobulinémie).

EN RÉSUMÉ, le cancer bronchique s'accompagne, assez souvent, de profondes modifications de la formule sanguine, du myélogramme, de la vitesse de sédimentation, de l'électrophorèse.

Ceci traduit, en général, une extension notable du processus cancéreux, en particulier à la moelle osseuse, aux ganglions, à la rate.

Ces constatations ont un intérêt certain pour établir un diagnostic et un pronostic exacts.

On peut conclure que ces différents examens doivent être pratiqués systématiquement lorsqu'on se trouve en présence d'un malade porteur d'une telle tumeur.

CHAPITRE II

L'ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE DES CANCERS ANAPLASIQUES

(A propos de 70 observations personnelles)

Nous venons de voir que les cancers bronchiques en général entraînent des modifications parfois appréciables de l'hémogramme, et quelquefois du myélogramme.

Nous avons recherché si ces modifications se retrouvaient dans nos observations de cancers anaplasiques et quelles en étaient les modalités.

I. — LES MODIFICATIONS DE L'HÉMOGRAMME

Nous avons trouvé des modifications plus ou moins notables de l'hémogramme chez 47 de nos malades (67 % des cas). Chez les 23 autres sujets, il était strictement normal.

Dans 2/3 des cas, il existait une modification de la formule blanche ou de la lignée rouge.

A) Modification de la lignée rouge:

Une anémie légère a été constatée dans 30 % de nos observations, soit 21 cas sur 70.

— 20 fois, le taux des globules rouges était compris entre 4 000 000 et 3 000 000.

— 3 fois entre 3 200 000 et 3 400 000.

— 3 fois entre 3 400 000 et 3 600 000.

— 6 fois entre 3 600 000 et 3 800 000.

— 8 fois entre 3 800 000 et 4 000 000.

- 1 fois ce taux était inférieur à 3 000 000 (2 700 000). Jamais l'anémie n'a été inférieure à 2 000 000 de globules rouges.
- 4 fois il existait une *érythroblastose périphérique* (5,7 % des cas) avec présence dans le sang circulant d'érythroblastes ortho ou polychromatophiles.

Ces sujets présentaient un envahissement métastatique de leur moelle hématopoïétique.

B) *Modification de la lignée blanche:*

28 de nos malades (40 %) avaient une *leucocytose avec polynucléose neutrophile*.

- 8 fois comprise entre 9 et 10 000 globules blancs;
- 11 fois comprise entre 10 et 12 000 globules blancs;
- 4 fois comprise entre 12 et 14 000 globules blancs;
- 3 fois comprise entre 14 et 16 000 globules blancs;
- 1 fois comprise entre 16 et 18 000 globules blancs;
- 1 fois supérieure à 20 000 globules blancs (22 000).

Dans 4,3 % des cas seulement, existait une *éosinophilie*.

Chez un de ces malades, le taux des éosinophiles était supérieur à 10 % de la totalité des polynucléaires (1,4 %). Chez deux autres, il était compris entre 4 et 14 %. Ces sujets présentaient d'ailleurs des métastases hépatiques ou osseuses.

Trois de nos malades présentaient une *myélocytose* : avec passage dans le sang circulant de granulocytes jeunes de type promyélocytaire, myélocytaire ou métamyélocytaire.

Il s'agissait de malades ayant des métastases ostéo-médullaires.

EN RÉSUMÉ, on retrouve, dans les cancers bronchiques anaplasiques, des modifications de l'hémogramme voisines de celles signalées par BARIETY et BOIRON pour l'ensem-

ble des cancers bronchiques en général, mais moins constantes et moins intenses que dans la forme épidermoïde, ainsi que le notent ces auteurs.

30 % de nos malades avaient une anémie de moyenne intensité (86 % dans la série de BARIETY).

40 % une polynucléose neutrophile (au lieu de 61 %).

4,3 % seulement une éosinophilie sanguine (au lieu de 30 %).

Anémie modérée et polynucléose neutrophile sont donc des signes d'accompagnement fréquents.

II. — LES MODIFICATIONS DE L'ÉLECTROPHORÈSE

Une électrophorèse des protides du sérum sanguin n'a été réalisée que chez 25 de nos malades (électrophorèse sur papier).

Elle n'était normale que deux fois, 23 fois, on y a constaté des anomalies d'ou ou de plusieurs des constituants (92 % des cas).

Nous rejoignons là aussi les constatations faites par BARIETY et BOIRON qui signalent la fréquence de ces perturbations dans les cancers anaplasiques.

— 14 fois (56 %) le taux de l'albumine était abaissé.

— 21 fois (84 %) le taux des alpha-globulines était élevé (alpha-1 et surtout alpha-2-globulines). Comme nous l'avons déjà vu, cette élévation serait en rapport avec des phénomènes de nécrobiose (KOURILSKY).

— 3 fois le taux des gamma-globulines était élevé.

— 3 fois ce taux était au contraire abaissé.

Baisse de l'albumine et baisse plus discrète des gamma-globulines, élévation souvent notable des alpha-2-globulines, tels sont les critères électrophorétiques du cancer anaplasique.

III. — LES MODIFICATIONS DU MYÉLOGRAMME

Nous avons pratiqué un myélogramme systématique chez 43 de nos malades sur 70, soit dans 61 % des cas.

Dans un certain nombre d'observations, cette recherche a été motivée par des modifications de l'hémogramme ou par des signes cliniques et radiologiques suspects, faisant évoquer une possible atteinte ostéo-médullaire.

Nous avons constaté qu'il était pratiquement toujours le siège de modifications, plus ou moins importantes.

Les frottis médullaires étaient le plus souvent riches en éléments cellulaires.

Dans 14 cas (32 %), il existait une *érythroblastose médullaire*.

Chez 9 malades, le taux des érythroblastes représentait 20 à 30 % des éléments figurés du myélogramme (Le taux normal est d'environ 20 %; 22 % pour WINTROBE).

Chez 5 autres, ce taux était compris entre 30 et 40 %.

Chez 5 malades (11 %), le nombre des érythroblastes était par contre légèrement diminué. Il s'agissait de sujets ayant une intense réaction myélocytaire.

Dans 22 observations (51 %) il existait une *réaction myélocytaire* plus ou moins intense.

12 fois le taux des myélocytes était compris entre 70 et 80 % des éléments; 10 fois entre 80 et 90 % (taux normal pour WINTROBE: 64 %).

Myéloblastes	2 %
Promyélocytes	5 %
Myélocytes	13 %
Métamyélocytes	22 %
Polynucléaires neutrophiles	20 %
Polynucléaires éosinophiles	2 %
Polynucléaires basophiles	0,2 % .)

Nous avons noté une fois seulement (obs. n° VII) une *réaction myéloblastique discrète* (12 % des éléments).

Une fois également une *éosinophilie médullaire*.

Chez 14 malades (32 %) existait une *plasmocytose* assez modérée d'ailleurs, puisque, comprise entre 2 et 5 %

dans 5 cas, entre 5 et 10 % dans 9 cas (taux normal: 1 %) (Voir planche n° 2).

Nous n'avons jamais rencontré de *mégaloblastose*. Dans notre observation n° VII, il faut signaler cependant la présence d'érythroblastes anormaux comportant des modifications de leur rapport nucléo-cytoplasmique, et se rapprochant de l'aspect habituel des mégaloblastes.

Nous n'avons jamais observé non plus d'aspects de leucémie lymphoïde ou myéloïde.

Chez 11 de nos malades, par contre, le myélogramme a mis en évidence des cellules cancéreuses métastatiques (16 % des malades; 25 % des myélogrammes).

L'étalement était alors pauvre ou très pauvre en ses éléments constitutifs habituels.

EN RÉSUMÉ: Au cours des cancers bronchiques anaplasiques, la moelle réagit fréquemment. Erythroblastose, réaction myélocytaire, plasmocytose sont les modifications les plus habituelles.

Ces critères sont ceux généralement décrits par les nombreux auteurs qui ont étudié les myélogrammes de sujets présentant un quelconque épithélioma.

En France, il faut surtout citer:

MARCHAL et MALLET (1946) (133),

CROIZAT, MOREL et BRETIN (1952) (38-146-147).

Pour tous les auteurs, ces modifications (érythroblastose, plasmocytose, mégacaryocytose, éosinophilie, quelquefois mégaloblastose), sont les mêmes quelque soit le type du cancer.

Il s'agit là d'une réaction hyperplasique de défense de la moelle osseuse (CAZAL, BRETIN), s'opposant à l'envahissement des cellules métastatiques, leur barrant le passage, les empêchant de proliférer.

Si la résistance médullaire est débordée, les métastases se développent. Il s'ensuit d'abord la classique anémie myéloérythroblastique cancéreuse, puis, si l'envahissement de-

vient massif, la moelle est étouffée. On est alors au stade d'aplasie médullaire avec pancytopenie périphérique (anémie, agranulocytose, thrombopénie).

L'érythroblastose est la plus courante de ces manifestations d'hyperactivité médullaire, d'irritation médullaire (CAZAL). Elle domine en valeur absolue et en pourcentage. Le nombre des érythroblastes peut atteindre et dépasser celui des granulocytes.

C'est la manifestation la plus précoce. Elle peut être intense. MARCHAL et MALLET signalent un taux d'érythroblastose médullaire de 59 % dans un cas de cancer bronchique.

Ces érythroblastes sont souvent des formes jeunes ou proérythroblastes (20 % pour LOEPER, 18 % pour CAROLI).

Ces formes passent rarement dans le sang circulant, sauf dans le cas d'anémie myélo-érythroblastique.

De même, le plus souvent, il n'y a pas d'anémie périphérique.

Il s'agirait là d'un phénomène réactionnel, dû à l'irritation de la moelle osseuse (BRETIN).

La plasmocytose: Est, dans l'ordre de fréquence, la modification la plus courante après l'érythroblastose. Son importance est variable, entre 4 et 10 % (STÖGER). MARCHAL et MALLET l'ont rencontrée dans 19 cas sur 113 observations de métastases osseuses. Ces auteurs paraissent la considérer comme un témoin inconstant, peu spécifique.

Il peut s'agir de plasmocytes normaux, mais jeunes (plasmoblastes, proplasmocytes), quelquefois anormaux, voisins de ceux rencontrés dans la maladie de KAHLER (TZANCK).

L'éosinophilie médullaire est considérée par BRETIN comme un signe précoce. Elle est sans rapport exact avec l'éosinophilie sanguine. Elle représenterait pour ALBAHARY un véritable stade irritatif prétumoral. Son taux varie de 4 à 10 %, exceptionnellement plus.

La mégacaryocytose est souvent notable, passant de 0,6 ‰ à 0,6 ‰. Ce serait un bon signe pour MARCHAL et MALLET, de même que pour HERBEUVAL.

La mégaloblastose est plus rare (NAEGELI, LORUSSO). BRETIN l'a rencontrée une fois (cancer de l'estomac). DROUET et Coll. en signalent deux cas (cancer de la vésicule, cancer du sein).

La myélocytose, enfin, est interprétée différemment par les auteurs.

Pour BRETIN, elle est inconstante ou nulle; pour MARCHAL et MALLET, elle est plus fréquente (dans 30 à 50 % des cas).

Pour notre part, nous l'avons rencontrée dans 51 % des cas, qu'il s'agisse de cancer infecté ou non, qu'il y ait myélocytose sanguine ou non.

On n'est pas surpris de constater de telles modifications médullaires réactionnelles dans nos observations de cancers anaplasiques, quand on connaît la fréquence avec laquelle ces cancers essaient dans l'organisme, dans l'os et la moelle hématopoïétique en particulier.

Cet envahissement médullaire peut d'ailleurs être latent et très précoce, ne s'accompagnant d'aucune manifestation clinique et radiologique, car la moelle osseuse n'est pas un bon terrain pour le développement des cellules néoplasiques (MOREL et BRETIN).

Ces métastases à bas bruit existeraient dans 60 % des cas contre 35 % seulement de métastases osseuses visibles.

Ce sont ces micrométastases qui conditionnent la réaction médullaire d'irritation avec hyperplasie réactionnelle. C'est le « trépied paranéoplasique » d'ALBAHARY (éosinophilie, plasmocytose, érythroblastose médullaires).

Dans le cas des cancers anaplasiques, cet envahissement médullaire microscopique doit être très élevé et très précoce, car le cancer est situé dans un vaste réseau lymphatique favorisant les propagations de voisinage (MARCHAL).

L'envahissement est d'ailleurs rapidement massif, débordant les mécanismes de défense de la moelle. On évo-

lue vite vers l'anémie myélo-érythroblastique et l'aplasie. C'est le propre de cet envahissement pseudo-leucosique.

On voit donc quelle importance revêt, dans le cadre du cancer anaplasique, l'étude systématique du myélogramme. Cette investigation médullaire est capitale pour le diagnostic, le pronostic et le traitement.

IV. — L'ANÉMIE MYÉLO-ÉRYTHROBLASTIQUE AU COURS DES CANCERS ANAPLASIQUES: LE RÔLE DES MÉTASTASES MÉDULLAIRES

Nous venons de voir que certains des hémogrammes de nos malades présentaient des anomalies caractéristiques, évocatrices d'un envahissement médullaire métastatique.

En effet, 4 fois il existait une érythroblastose sanguine, 3 fois une myélocytose avec passage dans le sang circulant de formes leucocytaires jeunes. Chez tous ces malades le myélogramme mettait en évidence des cellules cancéreuses métastatiques.

Cette *anémie myélo-érythroblastique* correspond toujours au stade de métastase ostéo-médullaire confirmée par la ponction.

Ce syndrome hématologique est connu depuis le début du siècle grâce, aux travaux, en France, de WEIL et CLERC (1901), de PARMENTIER et CHABROL (1909), de PERROT (1938), de LOEPER, de LEVRAT, PLAUCHU et GUICHARD.

Ce problème a été repris récemment par GORIN dans sa thèse (1943), surtout par MALLARMÉ (1953) (129-130) et par JOHNSSON et RUNDLES (1951) (99) aux U.S.A.

Cette anémie myélo-érythroblastique, ou leuco-érythroblastique pour les auteurs américains, est caractérisée par l'association dans le sang circulant :

- *D'une anémie* plus ou moins intense, hypochrome ou normochrome, souvent sévère, et dont le taux des globules rouges est inférieur à 2 000 000.

- *D'une érythroblastose nette* (entre 10 et 15 % des éléments circulant), formée d'éléments jeunes, parfois atypiques, para-érythroblastiques.
- *D'une polynucléose* d'importance variable, avec passage de formes blanches jeunes ou très jeunes (myélocytes, promyélocytes, myéloblastes).

Ces modifications du sang circulant s'accompagnent de manifestations médullaires du même type avec réaction myélo-érythroblastique intense.

On trouve tous les signes cliniques et radiologiques d'un envahissement ostéo-médullaire métastatique diffus par le processus cancéreux (carcinomatose médullaire, miliaire ou nodulaire). On signale, toutefois, quelques cas sans métastases médullaires apparentes (LABBE, SINGER, DAMESHEK).

Son évolution en est rapidement mortelle, malgré quelques cas de rémission thérapeutique. Elle peut revêtir alors le type d'érythromyélose aiguë avec syndrome hémorragique.

La pathogénie exacte de ce syndrome est encore mal connue. Elle est probablement la résultante d'un double processus d'hémolyse et de *dyshématopoïèse maligne* (MALLARME).

L'hémolyse, la présence possible d'anticorps (DAUSSET), la splénomégalie sont la conséquence vraisemblable d'une irritation et d'une hyperplasie du système réticulo-endothélial par le processus malin, soit action mécanique directe par les nappes de cellules cancéreuses, soit action indirecte par des substances spéciales, des poisons sécrétés par les cellules malignes (LUZZATO, LOEPER).

Ces mêmes mécanismes irritatifs sont la cause de la dyshématopoïèse (RAGANEAU, BEN RAÏS), en agissant sur le système hématopoïétique et en le déviant de son évolution normale. On y rencontre la même métaplasie dysarchique que dans l'érythroblastose maligne de DI GUGLIELMO (érythroleucomyélose); érythroblastose intense, atypique; cellules granulocytaires jeunes.

La théorie anhématopoïétique de NAEGELI et ASCHKE-NAZY est aujourd'hui abandonnée. Elle reposait sur l'existence d'une reviviscence érythro-myéloïde hépato-splénique, suppléant l'activité d'une moelle détruite par le processus néoplasique envahissant.

TAPIE et LAPORTE (198) ont étudié ce syndrome au cours des cancers bronchiques.

Dans nos 11 observations de métastases médullaires, de type pseudo-leucosique, nous n'avons jamais rencontré ce syndrome d'anémie myélo-érythroblastique dans toute sa pureté. Nous avons observé, par contre, des anomalies mineures, mais cependant hautement évocatrices.

L'hémogramme y était normal dans deux cas. 9 fois il était très modifié (81 %).

— Dans 6 cas, il existait une anémie.

1 fois notable, entre 2 et 3 000 000 de globules rouges (2 700 000).

5 fois légère, entre 3 et 4 000 000.

— Dans 4 cas, une érythroblastose avec des taux variant entre 3 et 7 %.

— Dans 4 cas, une leucocytose avec polynucléose (entre 10 et 13 000 globules blancs).

— Dans 3 cas, une myélocytose avec un taux respectivement de 3,7 et 14 % de promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes (obs. n° I - II et VI).

Le myélogramme montrait dans deux observations une érythroblastose médullaire marquée.

37 % dans l'observation n° V;

38 % dans l'observation n° VII.

Dans les autres cas, l'envahissement métastatique massif entraînait une hypoplasie médullaire importante.

On peut donc dire, chaque fois qu'on observe une érythroblastose et une myélocytose sanguine au cours de l'évolution d'un cancer bronchique anaplasique, qu'on est en droit de conclure à la probabilité d'un envahissement mé-

tastatique médullaire; de même si le myélogramme montre des anomalies notables: érythroblastose supérieure à 35 %, myélocytose, éosinophilie, plasmocytose marquées.

L'érythroblastose et la myélocytose sanguines peuvent être extrêmement discrètes au début et ne pas paraître sur un hémogramme standard. C'est alors que la méthode de leucoconcentration (HERBEUVAL) peut mettre en évidence ces cellules anormales, même si elles sont en quantité minime.

Une remarque s'impose pour conclure. La majorité des auteurs pense, à juste titre, qu'il s'agit là des conséquences d'une action irritative médullaire de la part des cellules cancéreuses métastatiques. Il se pourrait, cependant, que dans certains cas myélémie et érythroblastose sanguine puissent aussi être le reflet d'une métaplasie locale, au contact de la tumeur pulmonaire elle-même, ainsi qu'en témoigne l'observation suivante (PETERS).

Il s'agit d'un malade atteint de réticulosarcome de la cuisse et présentant des métastases pulmonaires. Une ponction-biopsie pulmonaire ramène des éléments myéloïdes et érythroblastiques rappelant ceux d'une moelle normale.

Il est possible que la tumeur pulmonaire métastatique ait entraîné une métaplasie de voisinage, réactionnelle.

MALLARMÉ a constaté la présence d'une métaplasie myéloïde autour de foyers métastatiques hépatiques.

HERBEUVAL et ses Coll. ont relevé des faits assez voisins au pourtour de tumeurs cancéreuses expérimentalement inoculées à des rats.

EN RÉSUMÉ:

Le cancer anaplasique s'accompagne de modifications hématologiques voisines de celles observées dans tous les cancers bronchiques en général.

— Anémie discrète et leucocytose avec polynucléose neutrophile à l'hémogramme.

- Elévation notable des alpha-2-globulines à l'électrophorèse, avec baisse légère des albumines.
- Erythroblastose, réaction myélocytaire et plasmocytose au myélogramme.

Ces dernières modifications sont beaucoup plus fréquentes que dans les autres formes de cancers bronchiques et sont probablement dues au fait que le cancer anaplasique métastase fréquemment et très précocement dans la moelle osseuse.

Ces métastases médullaires provoquent d'ailleurs les mêmes réactions d'anémie, d'érythroblastose et de myélocytose sanguines que celles observées dans les autres variétés de métastases osseuses.

LES MÉTASTASES MÉDULLAIRES DES CANCERS BRONCHIQUES ANAPLASIQUES

PLAN

I^{er} CHAPITRE: *Les métastases médullaires des épithéliomas :*

Etude générale.

- A) Les moyens d'étude.
- B) Fréquence des métastases médullaires.
- C) L'aspect clinique habituel.
- D) Les aspects du myélogramme.

II^e CHAPITRE: *Les métastases médullaires du cancer bronchique anaplasique.*

- A) Fréquence des métastases médullaires au cours du cancer anaplasique.
- B) Le contexte clinique, radiologique et hématologique.
- C) L'étude du myélogramme: l'aspect pseudo-leucosique des métastases médullaires.
- D) Le diagnostic différentiel de cet aspect pseudo-leucosique.
- E) La biopsie osseuse et l'infiltration osseuse pseudo-leucosique.
- F) Rapports entre l'envahissement médullaire et le type cytologique du cancer anaplasique.
- G) Modes de propagation de l'embolie néoplasique au système osseux: intérêt de la leucoconcentration.

RÉSUMÉ.

NOS OBSERVATIONS DE MÉTASTASES MÉDULLAIRES.

Le cancer bronchique de type anaplasique, et tout particulièrement le cancer à petites cellules, est doué d'un pouvoir métastatique intense, qui en fait toute sa gravité. Tout le monde est bien d'accord maintenant sur la grande fréquence, la précocité extrême, la diversité de ces métastases. Nous venons de le voir.

Parmi celles-ci, les *métastases médullaires* offrent un intérêt tout particulier et ne sont bien connues que depuis ces dernières années. Elles sont plus fréquentes qu'on ne le pense généralement: 20 à 25 % des cancers à petites cellules essaient dans la moelle osseuse.

Elles revêtent surtout un intérêt cytologique, car, le plus souvent, cette invasion médullaire se fait sous une forme particulière dite *pseudo-leucosique*.

Cet aspect de la moelle osseuse, au cours du cancer à petites cellules, peut quelquefois aboutir à des confusions cytologiques et par là à des erreurs de diagnostic, principalement dans la *forme médiastino-pulmonaire* qui évoque déjà par elle-même l'aspect d'une hémopathie.

Nous envisagerons tout d'abord le problème des métastases médullaires des épithéliomas en général et nous nous attacherons ensuite, plus spécialement, à l'étude des métastases médullaires du cancer bronchique à petites cellules.

CHAPITRE I

LES MÉTASTASES MÉDULLAIRES DES ÉPITHÉLIOMAS ÉTUDE GÉNÉRALE

La recherche des cellules cancéreuses dans la moelle osseuse (myélose néoplasique métastatique) revêt un intérêt considérable.

De nombreux auteurs se sont attachés à cette étude. Citons quelques noms :

QUENSEL et ZADECK (1928) en Suède; NAEGELI et ses élèves ROHR et HEGGLIN (1936) à Zürich; STÖGER, HENNING et FLEISCHHAKE (1935-36) en Allemagne; KREYBERG et POPPE en Grande-Bretagne; RUNDLES et JONSON aux Etats-Unis; STORTI et MONASTERIO en Italie.

En France, cette question a été reprise par différentes écoles.

PERROT (1938) dans sa thèse; P. E. WEIL et PERLES (1939); CROIZAT et REVOL; CAZAL; ALBAHARY; CHABROL, et ces dernières années par :

MARCHAL et MALLET (1942-46); MALLARMÉ et GORIN (1937-1943-1953); MOREL et BRETIN (1947-1952); CHRISTOL (1956);

A) LES MOYENS D'ÉTUDE

Cette étude de la moelle osseuse se fait, in vivo, par différents procédés. Ils appartiennent à deux grands groupes de méthodes.

1) *Le myélogramme classique*: réalisé au moyen du trocart de MALLARMÉ. C'est le procédé le plus habituel de ponction osseuse. L'étalement sur lames du produit d'aspiration est coloré par la méthode classique de MAY-GRÜNWALD-GIEMSA. Ce prélèvement se fait au niveau du sternum. C'est une méthode uniquement cytologique. Cependant il est possible d'inclure sous paraffine ou d'étaler de petits fragments recueillis dans l'aspiration.

2) *Les méthodes de biopsie osseuse*: Elles permettent d'obtenir un petit cylindre d'os et de moelle dont on peut faire des empreintes ou des coupes histologiques, ce qui respecte au maximum l'architecture cellulaire.

— *La drill-biopsie* (CHARDOT). C'est une mauvaise méthode. Elle donne des fragments osseux, abîmés, non interprétables.

— *La biopsie chirurgicale* (DAMADE et LEGER). C'est une méthode délabrante, qui nécessite une véritable petite intervention chirurgicale. Elle vise à obtenir un fragment osseux en général sternal. Or, elle ne donne souvent que de mauvais fragments, peu utilisables pour l'histologiste.

— *Les ponctions-biopsies au trocart* sont les meilleures méthodes, les plus simples, les moins traumatiques, celles qui fournissent les aspects les plus lisibles à l'histologiste et au cytologiste.

Elles peuvent se faire au niveau de toutes les zones osseuses suspectes, de préférence néanmoins au niveau de l'aile iliaque. On peut se servir soit du trocart de WAITZ,

soit du trocart de STREIFF (cf. « la trépano-ponction osseuse en hématologie, à propos d'une série de 100 ponctions » (MICHON, RAUBER, LARCAN et STREIFF).

Ces deux groupes de méthodes sont sujettes au même reproche, celui de ne fournir évidemment que l'aspect d'une minime partie du territoire médullaire.

Il est donc souvent nécessaire, pour mettre en évidence une propagation métastatique cancéreuse à la moelle osseuse de faire des prélèvements itératifs et répétés, d'où l'intérêt d'utiliser une méthode qui soit non traumatisante pour le malade et qui fournisse des documents interprétables.

B) FRÉQUENCE DES MÉTASTASES MÉDULLAIRES

La fréquence de ces métastases médullaires est variable.

Pour ROHR et HEGGLIN, elle est de 13,5 %; pour STÖGER (195) de 7 %; pour MOREL et BRETIN de 25 %; de même pour MARCHAL et MALLET; de 50 % pour FRANCK (cas extrême).

Tous les épithéliomas peuvent coloniser la moelle osseuse. Certains passent pour être particulièrement « ostéophiles » (sein, prostate, rein, thyroïde, estomac). Nous verrons qu'on doit faire une place importante au poumon. Il viendrait au 4^e rang pour ABRAMS. Le cancer bronchique épidermoïde métastase assez fréquemment dans l'os. Le cancer anaplasique envahit encore plus couramment l'os et la moelle osseuse.

Il nous a paru intéressant de rapporter les résultats de trois importantes statistiques: celles de MARCHAL et MALLET portant sur 222 cas; de BRETIN, 99 cas; de RUNDLES et JONSSON, 71 cas.

Nous les avons fait figurer sur le tableau suivant (tiré de la thèse de BRETIN).

	MOREL et BRETIN (1950)	MARCHAL et MALET (1946)	RUNDLES- JONSSON (1951)	% moyen
Estomac	9 sur 69	4 sur 9	4 sur 13	18,7
Sein	7 sur 20	28 sur 113	8 sur 14	29,2
Prostate	3 sur 14		21 sur 39	45,3
Thyroïde	3 sur 11			27,2
Bronches (anaplasiques) ...	12 sur 70	3 sur 5	6 sur 14	23,5
Rein	1 sur 7		1 sur 7	14,2
Utérus	3 sur 14	3 sur 6		30
Sarcomes	3 sur 8	5 sur 12	5 sur 11	41,9
Ovaire	2 sur 8	1 sur 1		33,3
Naevocarcinome ..	1 sur 3	2 sur 6	1 sur 2	36,3
Sympathoblastome .	1 sur 1		3 sur 4	80
Intestin	1 sur 7		3 sur 3	40

Ce tableau donne certes des pourcentages artificiels, car portant sur un trop petit nombre de cas; cependant, il faut retenir la fréquence métastatique à la moelle des sympathoblastomes, des naevocarcinomes et des sarcomes.

Le cancer bronchique anaplasique (23,5 %) vient en bon rang après le cancer de la prostate, du sein, de l'utérus, de l'ovaire et de la thyroïde, bien avant le cancer du rein et de l'estomac.

La plupart des cancers s'accompagnent rapidement, ainsi qu'on peut le voir, d'envahissement médullaire à un stade plus précoce même que les adénopathies. Ces métastases médullaires peuvent d'ailleurs rester longtemps muettes, d'où l'intérêt pronostique et diagnostique extrême de leur recherche. Elles peuvent même précéder la découverte du cancer causal.

C'est pourquoi nous insistons d'emblée sur la nécessité de pratiquer un myélogramme dans tout cancer devant être opéré, et plus spécialement dans les cancers réputés ostéophiles. Ceci est vrai, à plus forte raison, pour les cancers bronchiques.

On sait cependant que toute cellule cancéreuse en liberté dans le sang circulant ne donne pas forcément une métastase. Elle est souvent en voie de dégénérescence et il lui faut trouver un terrain favorable pour « coloniser ».

Cet essaimage extrêmement précoce dans l'organisme des cellules cancéreuses est d'ailleurs confirmé par la recherche de ces cellules dans le sang, en particulier par la technique de leucoconcentration.

Ceci explique les échecs, hélas trop fréquents, de la chirurgie, même quand on pense avoir fait un diagnostic précoce.

C'est dans la lutte contre cette dispersion cellulaire maligne que doit résider une thérapeutique anticancéreuse valable.

C) L'ASPECT CLINIQUE HABITUEL DES MÉTASTASES MÉDULLAIRES

1) La myélose cancéreuse revêt un *tableau clinique*, en général, assez évocateur. Elle apparaît soit chez un sujet porteur d'un cancer évident, connu, en pleine évolution, au-dessus de toute ressource thérapeutique; soit chez un sujet opéré apparemment avec succès, soit quelquefois avant la découverte du cancer primitif.

Une anémie progressivement intense, une atteinte de l'état général, la possibilité d'un syndrome hémorragique, et surtout l'atteinte généralisée du système osseux en sont les éléments dominants (avec ses douleurs spontanées et provoquées à la pression du squelette, ses tuméfactions osseuses, ses fractures spontanées).

Cette atteinte osseuse peut d'ailleurs être purement radiologique.

2) *Cet aspect radiologique* est d'ailleurs variable d'un cas à l'autre. On peut rencontrer des lacunes de grosseur différente, comme taillées à l'emporte-pièce, localisées ou multiples, rappelant l'aspect de la maladie de KAHLER (crâne, bassin); quelquefois des signes de condensation

osseuse (vertèbres d'ivoire); le plus souvent il s'agit de lésions diffuses, ostéoporose et décalcification osseuse, réalisant l'image d'os « mités, vermoulus » (crâne, bassin, rachis, racines des membres).

La colonne vertébrale est souvent le siège d'anomalies radiologiques (vertèbres « en galette »). Les côtes également sont fréquemment touchées, avec disparition parfois totale d'un segment osseux (clichés n° 7, 13).

Ces images radiologiques ne diffèrent en rien de celles rencontrées dans l'ostéose cancéreuse.

Il faut savoir enfin que l'aspect radiologique du squelette peut être tout à fait normal. Dans la statistique de RUNDLES et JONSSON (99), 12 malades ayant une métastase médullaire de leur cancer n'avaient pas de lésions osseuses visibles.

3) *Le bilan hématologique* habituel est celui de l'anémie myélo-érythroblastique. Nous l'avons envisagé précédemment. On le rencontre surtout dans les cas d'infiltration généralisée de la moelle (prostate, sympathoblastome).

4) Un syndrome humoral peut être également décrit avec élévation des phosphatases, modifications du bilan phosphocalcique et quelquefois même perturbations des protéines du sang (MARCHAL et MALLET).

D) L'ASPECT DU MYÉLOGRAMME

Nous rappellerons brièvement les réactions satellites de la moelle, luttant contre le processus métastatique. Elles constituent le « trépied » d'ALBAHARY et traduisent l'hyperplasie médullaire d'irritation, soit au contact des cellules cancéreuses elles-mêmes, soit sous l'effet de substances chimiques secrétées par ces cellules (CAZAL).

- érythroblastose avec éléments jeunes basophiles;
- éosinophilie avec myélocytes éosinophiles jeunes;
- plasmocytose;
- mégacaryocytose.

La moelle osseuse devient rouge sombre, caractéristique d'une hématopoïèse en pleine activité (MARCHAL).

Ces réactions d'hyperplasie font place, par la suite, à une aplasie médullaire. La moelle déficiente se défend mal.

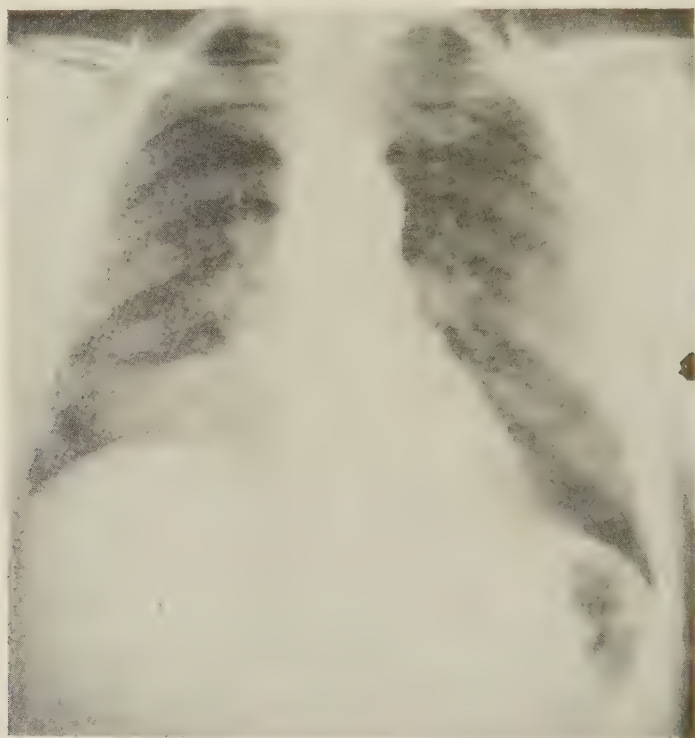


Cliché n° 10

Radiographie du crâne, de face.

Métastases osseuses multiples, à forme lacunaire, de la voûte crânienne
(cancer anaplasique).

Elle se laisse envahir par les cellules néoplasiques. Elle est débordée par l'invasion cancéreuse. On note alors une disparition de tous les éléments anatomiques de l'hématopoïèse. C'est la moelle dite « bloquée » (MARCHAL et MALLET).



Cliché n° 13

Métastase costale d'un cancer anaplasique de la lobaire inférieure droite.
Amputation d'une partie de l'arc postérieur de C7.
Atélectasie du lobe inférieur droit.

Quelquefois, le tissu médullaire est remplacé par un tissu fibreux plus ou moins lâche, ou par un tissu graisseux (CHRISTOL) (50). La présence des cellules cancéreuses est encore inconstante.

Enfin, on peut avoir une ostéomyélosclérose voisine de celle observée dans la splénomégalie myéloïde.

L'hyperplasie et l'aplasie de la moelle ne sont que des aspects anatomiques qui ne reflètent pas forcément de façon exacte son activité fonctionnelle. Celle-ci peut être très variable d'un point à un autre.

La forme pseudo-leucosique du cancer anaplasique des bronches, en particulier, paraît réaliser un hypofonctionnement par l'étouffement des séries normales.

En réalité, si on se rapporte à ce que l'on a obtenu dans les leucoses (J. BERNARD - 1956), l'anémie n'est pas toujours une anémie aplasique. Il y a souvent une note hémolytique importante qui se traduit par une durée de vie des hématies raccourcie, une vitesse de rotation du fer radio-actif accélérée.

Il serait intéressant, dans les anémies métastatiques cancéreuses et dans les métastases médullaires des cancers bronchiques anaplasiques en particulier, de préciser le type exact de cete anémie par des recherches complémentaires: dosage du fer sérique, épreuves au chrome et au fer radio-actifs.

L'intérêt du myélogramme réside avant tout dans la découverte des cellules cancéreuses.

ROHR et HEGGLIN ont voulu en isoler deux types particuliers:

— *Les grandes cellules*, plus faciles à reconnaître, avec un noyau à structure alvéolaire, renfermant des nucléoles géants. Ce type répondrait à des cancers glandulaires, digestifs en particulier, ou prostatique, voire rénal ou mammaire (Planche n° IV).

— *Les petites cellules*, difficiles à différencier des éléments du réticulum médullaire avec toutefois une structure plus fine de leur noyau. Celles-ci sont disposées en amas homogènes et ont perdu leur protoplasme. Elles sont difficiles à reconnaître des cellules lymphoïdes et réticulaires. Elles ressemblent à des lymphocytes. Elles représen-

tent surtout la forme métastatique des cancers bronchiques à petites cellules, des sarcomes, des sympathoblastomes (forme lymphoréticulaire) (Planches n° II, III, IV).

Ces cellules cancéreuses peuvent former des amas massifs, remplaçant entièrement la moelle osseuse, et souvent même l'os; plus souvent des amas isolés formés de quelques cellules (« clumps »), disposées en rosettes ovalaires, circulaires, rappelant quelquefois des acini.

Tous les auteurs actuels insistent sur le polymorphisme de ces éléments. La cellule qui a métastasé dans la moelle change de caractère et son identification devient ainsi difficile. Sa forme se modifie. Elle subit une sorte d'expansion élastique qui la rend plus grande et plus volumineuse. La migration, la transplantation dans ce milieu différent que représente la moelle osseuse (milieu en général assez peu favorable à leur développement) les rend à peu près uniformes, les « banalisent » (MARCHAL et MALLET; BRETTIN).

Pour les identifier, il faudrait théoriquement toujours comparer l'aspect du myélogramme à celui de la préparation histologique de la tumeur, quand cela est possible. En fait, la comparaison d'un aspect histologique et cytologique est difficile.

Souvent, elles *revêtent un aspect d'éléments étrangers à la moelle*. On les identifie alors facilement. Elles ont une grande taille (15 à 30 microns). Leur forme est ovale ou fusiforme, irrégulière en général. Leur protoplasme, gris bleuté, a des contours estompés, frangés. Il est fragile, peu homogène, vacuolaire, spongieux, poussiéreux, flou.

Les mitoses et les amitoses sont fréquentes.

Le noyau est l'élément le plus typique. Il est fortement développé, occupant une grande partie de la cellule. (La cellule cancéreuse a toujours un rapport nucléo-plasmatique très augmenté).

Souvent, les cytoplasmes ont fusionné et les noyaux paraissent groupés en amas.

Ces noyaux ont un aspect monstrueux, bourgeonnant, tourmenté, avec des imbrications et des plicatures. C'est l'aspect « grimaçant » décrit par MARCHAL et MALLET.

Leur chromatine est souvent ajourée comme un réseau de dentelle. Ils renferment des nucléoles volumineux de 4 à 5 microns, ayant subi des modifications tinctorielles.

Elles peuvent parfois *simuler des cellules normales ou pathologiques de la moelle elle-même* (MOREL et BRETIN).

— Aspect voisin des mégacaryocytes, des cellules réticulaires, des plasmocytes, des ostéoblastes.

— Aspect paraleucoblastique (métastases des cancers bronchiques à petites cellules) : paralymphoblastique (sympathoblastome); paramyéloblastique (cancer du sein).

Il est enfin des cas où *la cellule conserve quand même un aspect caractéristique*:

— Mélanosarcome avec son pigment mélanique (STÖGER).

— Hypernéphrome avec ses grandes cellules claires (FLEISCHHAKER).

— Cancer du foie si les cellules renferment des pigments biliaires (VARADI).

— Cancer pulmonaire dans le cas de cellules à mucus.

C'est là où la biopsie osseuse avec coupes histologiques est intéressante. Elle permet de respecter certains aspects structuraux qui n'existent plus sur l'étalement (CHRISTOL, STREIFF); aspects en rosettes, acini, vésicules évoquant l'adénocarcinome bronchique, le cancer gastrique ou thyroïdien.

Enfin, *l'aspect pseudo-leucosique* de l'envahissement massif de la moelle par les cellules métastatiques du cancer bronchique à petites cellules, du sympathoblastome et de certains sarcomes est maintenant bien connu.

Nous allons l'envisager.

CHAPITRE II

LES MÉTASTASES MÉDULLAIRES DU CANCER BRONCHIQUE ANAPLASIQUE

Le cancer bronchique métastase fréquemment dans l'os (GARNIER).

Ces ostéoses cancéreuses radiologiquement visibles, existeraient :

- dans 20,5 % des cas pour ABRAMS : le cancer bronchique venant au 4^e rang des cancers ostéophiles, après les cancers du sein, de la prostate et du rein.
- dans 32 % des cas pour ROSEDALL et Mc KAY.
- dans 16 % des cas pour GESCHICKTER.
- dans 38 % des cas pour CROSS et CRAMER.

Ces métastases sont le fait de toutes les variétés de cancers bronchiques, épidermoïdes, glandulaires, mais surtout anaplasiques.

On conçoit donc que l'envahissement microscopique de la moelle osseuse (myélose cancéreuse) soit encore beaucoup plus fréquent.

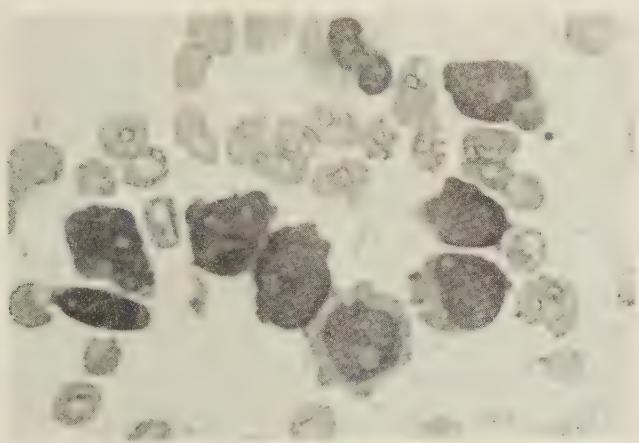
Le cancer bronchique est en effet situé au milieu d'un vaste réseau lymphatique, qui favorise sa diffusion en particulier à la moelle osseuse du sternum et des côtes.

Cet envahissement médullaire est très précoce, souvent avant la propagation ganglionnaire, et pendant longtemps

latent, ainsi qu'en témoignent les observations où les anomalies du myélogramme ont été décelées avant toute anomalie pulmonaire notable.

Ces métastases médullaires sont le propre des cancers bronchiques anaplasiques, surtout dans sa variété à petites et à très petites cellules. Elles sont quelquefois signalées dans l'adénocarcinome bronchique. Elles le sont exceptionnellement dans la variété épidermoïde.

Ceci est vrai pour d'autres types de métastases. Le cancer anaplasique est beaucoup plus intensément et beaucoup plus précocement métastatique que le cancer épidermoïde.



Cliché n° 14.

Myélogramme (fort grossissement).
Cellules cancéreuses métastatiques d'origine bronchique
(épithélioma anaplasique).

Ces métastases intéressent plus particulièrement le squelette thoracique, sternum le plus souvent, mais peuvent être diffuses.

De nombreux auteurs ont décrit des métastases médullaires au cours des cancers bronchiques anaplasiques.

A l'Etranger: ROHR et HEGGLIN (177); OCHSNER et DEBAKEY (154); PATIALA (161); RUNDLES et JONSSON (99); ANDAY et SCHMITZ (6); BERKHEISER (23); MUSCOLO et BIANCHI (148).

En France, il faut citer: MERKLEN, ALBOT et WAITZ (139); JAMBON et BERTRAND (98); MOREL et BRETIN (147); MARCHAL et MALLET (133); BARIETY et BOIRON (14); NICAUD (149-150); MALLARMÉ (129).

Cete question a été particulièrement bien étudiée à Nancy par KISSEL, LAMY et Coll... (102); par MICHON et Coll... (141-142), de même que dans la thèse de GARNIER.

I. — FRÉQUENCE DES MÉTASTASES MÉDULLAIRES DU CANCER ANAPLASIQUE

Celle-ci ne peut être appréciée de façon certaine que par des autopsies systématiques.

Il semble néanmoins que cette atteinte médullaire soit très fréquente, beaucoup plus qu'on ne le pense généralement.

OCHSNER (153-154), sur 3 047 vérifications anatomiques de cancers bronchiques, en a trouvé dans 21 % des cas, presque toujours dans des cancers anaplasiques.

PATIALA donne un pourcentage voisin (20 %) sur un plus petit nombre de cas (50 cancers anaplasiques).

MOREL et BRETIN en trouvent 17 % sur 70 cas de cancers anaplasiques.

BARIETY et BOIRON en signalent 3 cas sur 7 cancers anaplasiques; MARCHAL et MALLET, 3 cas sur 5; RUNDLES et JONSSON, 6 cas sur 14. Ces études portent sur un trop petit nombre de cas pour être valables.

Nous avons trouvé 11 cas de métastases médullaires sur les 70 cancers anaplasiques étudiés, soit 15,7 %. Si nous rapportons ce chiffre au nombre des myélogrammes pratiqués, 43, notre pourcentage est alors de 25,5 %.

La fréquence moyenne de l'envahissement médullaire du cancer à petites cellules semble être de l'ordre de 20 %, soit 1 cancer sur 5.

II. — LE CONTEXTE CLINIQUE, RADIOLOGIQUE ET HÉMATOLOGIQUE

On retrouve ici les mêmes signes cliniques, hématologiques et radiologiques d'accompagnement que dans les métastases médullaires des autres épithéliomas.

Dans deux seulement de nos observations, l'envahissement médullaire a été découvert fortuitement au cours d'un myélogramme de routine (Obs. n° V et X).

Dans les 9 autres cas (81 %), notre attention avait été attirée, soit par des douleurs osseuses, soit par des anomalies radiologiques, soit enfin par des modifications évocatrices de l'hémogramme.

Dans tous ces cas, cet envahissement médullaire faisait partie d'un ensemble plurimétastatique, évident cliniquement ou découvert à l'autopsie.

- Dans 4 cas il existait une métastase hépatique.
- Dans 3 cas des adénopathies profondes abdominales donnant, soit un ictère par rétention, soit une sténose pylorique.
- Dans 2 cas des métastases cérébrales.
- Dans 1 cas des métastases splénique, rénale et ganglionnaires externes sus-claviculaires.

6 malades sur 11 (54 %) présentaient des signes d'atteinte osseuse clinique et radiologique, unique ou généralisée.

- 4 fois d'atteinte vertébrale dorso-lombaire (obs. I, V, VIII, X);
- 2 fois d'atteinte costale (obs. IV, VIII);
- 2 fois d'atteinte crânienne (obs. VIII, XI);
- 1 fois d'atteinte du fémur (obs. VIII).

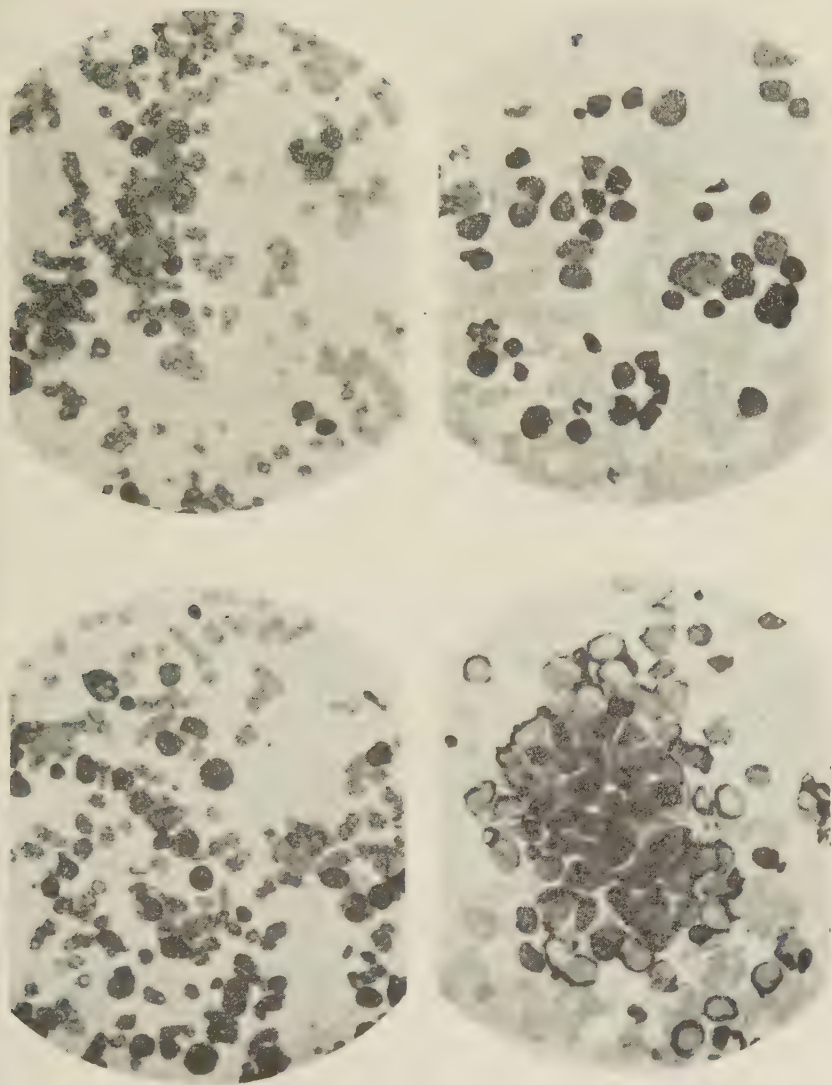
Il faut signaler, à l'inverse qu'un certain nombre de nos malades, qui avaient une atteinte métastatique osseuse radiologiquement visible, n'avaient pas de cellules cancéreuses dans leur myélogramme.

Ceci n'a pas de valeur absolue, car le plus souvent nous n'avons pratiqué qu'un seul myélogramme chez nos malades et toujours par voie sternale. Il est possible, voire même probable, qu'en répétant cet examen, qu'en faisant des ponctions multiples à d'autres endroits, qu'en ponctionnant au niveau de la zone radiologiquement lésée, comme le font systématiquement HENNING et KEILHACK, on aurait également trouvé chez ces malades un envahissement médullaire.

Nous avons résumé, dans le tableau suivant, les signes qui ont motivé la recherche et la découverte des métastases médullaires :

- Observation n° I : sciatalgies ; douleurs dorso-lombaires spontanées ; anomalies radiologiques de D₁₀ et D₁₁.
- Observation n° II : Anomalies de l'hémogramme (érythromyélocytose).
- Observation n° III : Douleurs dorso-lombaires spontanées et provoquées ; anomalies radiologiques de D₈ à D₁₂.
- Observation n° IV : Douleurs dorso-lombaires et costales provoquées.
- Observation n° VI : Anomalies de l'hémogramme.
- Observation n° VII : Découverte radiologique de lacunes osseuses au niveau du crâne.
- Observation n° VIII : Douleurs provoquées sterno-costales, sans anomalies radiologiques caractéristiques.
- Observation n° IX : Tableau de compression médullaire ; lésions radiologiques de D₁₁.
- Observation n° XI : Douleurs osseuses ; tuméfaction costale ; lésions radiologiques de D₇, des côtes, de la voûte crânienne, des fémurs.

PLANCHE n° II



*Métastases médullaires
des cancers à petites cellules
(Myélogrammes)*

- En haut, à gauche: Plasmocytose médullaire réactionnelle.
- En haut, à droite: Cellules cancéreuses métastatiques disséminées.
- En bas, à gauche: (fort grossissement). Envahissement médullaire par des cellules cancéreuses métastatiques provenant d'un cancer anaplasique.
- En bas, à droite: Conglomérat de cellules cancéreuses métastatiques: aspect de « clump ».

Dans deux observations, l'anomalie hématologique caractéristique, érythroblastose et myélocytose sanguines, avait fait penser immédiatement à la possibilité d'une métastase médullaire.

Dans 7 observations, le myélogramme avait été pratiqué sur le vu de signes osseux cliniques ou radiologiques, ou de signes neurologiques directement dépendants (sciatalgies, syndrome de compression médullaire).

Les *modifications sanguines* habituelles se retrouvent dans nos observations.

Deux fois seulement l'hémogramme était normal. Neuf fois il présentait des anomalies.

Quatre fois ces anomalies étaient évocatrices (Obs. n° I, II, III et VI), avec une érythroblastose et une myélocytose sanguines.

Dans l'observation n° I, il existait dans le sang périphérique 3 % d'érythroblastes ortho et polychromatophiles, et 7 % de myélocytes et métamyélocytes.

Dans l'observation n° II, 5 % d'érythroblastes et 14 % d'éléments jeunes de la série myélocytaire (promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes).

Dans l'observation n° III, 3 % d'érythroblastes.

Dans l'observation n° VI, 7 % d'érythroblastes et 3 % de myélocytes et métamyélocytes.

Chez 6 de ces malades, il existait une anémie, en général modérée, comprise entre 3 000 000 et 4 000 000 de globules rouges.

Dans 4 observations, on relevait une leucocytose avec polynucléose (entre 10 et 13 000 globules blancs).

L'*électrophorèse* a été pratiquée dans 5 de ces observations. 4 fois elle était perturbée.

Dans les 4 cas on notait une baisse de l'albumine; dans 3 cas une élévation notable des alpha-2-globulines; dans 2 cas une baisse du taux des gamma-globulines.

III. — L'ÉTUDE DU MYÉLOGRAMME:
L'ASPECT PSEUDO-LEUCOSIQUE DES MÉTASTASES
MÉDULLAIRES

La recherche des cellules cancéreuses métastatiques dans la moelle a été effectuée: 10 fois par la méthode classique, de ponction sternale, à l'aide du trocart de MALLARMÉ, avec étalement sur lames; 1 fois post-mortem, par prélèvement biopsique et coupes histologiques; 1 fois par ponction costale. Nous n'avons jamais pratiqué de prélèvements au niveau de l'aile iliaque ou d'une vertèbre.

Dans deux observations, le myélogramme a révélé des cellules groupées en petits placards isolés (obs. n° V et VII). Cet aspect n'a rien de caractéristique. Il rappelle l'aspect rencontré au cours de toutes les métastases médullaires des épithéliomas.

Les étalements étaient par ailleurs riches en éléments cellulaires normaux, avec réaction érythroblastique médullaire, au contact des cellules malignes (37 % d'érythroblastes dans un cas; 38 % dans l'autre). On ne notait ni éosinophilie, ni plasmocytose.

Beaucoup plus intéressantes sont les neuf autres observations. *L'envahissement médullaire* y prend le type caractéristique décrit par tous les auteurs, dit « *pseudo-leucosique* ».

1) *Au faible grossissement* (après coloration au MAY-GRÜNWALD-GIESMA).

L'ensemble de la moelle est le siège d'un envahissement diffus, homogène, de densité élevée, par de petites cellules rondes, indifférenciées, mononucléées, en général séparées, quelquefois groupées en placards ou « clumps ». Ces cellules cancéreuses, modifiées par leur transplantation « médullarisées, dépersonnalisées », comme le dit MARCHAL, « banalisées », comme le dit J. BERNARD, monomorphes, d'aspect jeune, blastoïde (POINSO les appelle « paraleucoblastes ») (167), donnent au frottis un aspect uniforme,

monotone, avec disparition presque totale de son aspect bigarré habituel, comme on a l'habitude d'en voir dans les leucoses aiguës. (Planches n° II et III).

2) *Au fort grossissement :*

On peut mieux étudier ces éléments cellulaires. Ils sont, soit isolés les uns des autres, soit groupés en petits amas (« clumps » des auteurs anglosaxons) (planches n° II et III; cliché n° 14). Leur taille est inégale d'une cellule à l'autre.

Dans l'ensemble, il s'agit de cellules qui rappellent les hémocytoblastes anormaux, rencontrés dans certaines leucoses aiguës, donc les cellules indifférenciées, jeunes, leucoblastiques, avec des anomalies de type néoplasique souvent importantes. Éléments de petite taille, arrondis, ils ont un cytoplasme peu abondant, bleuâtre, indifférencié, sans granulations, homogène, basophile.

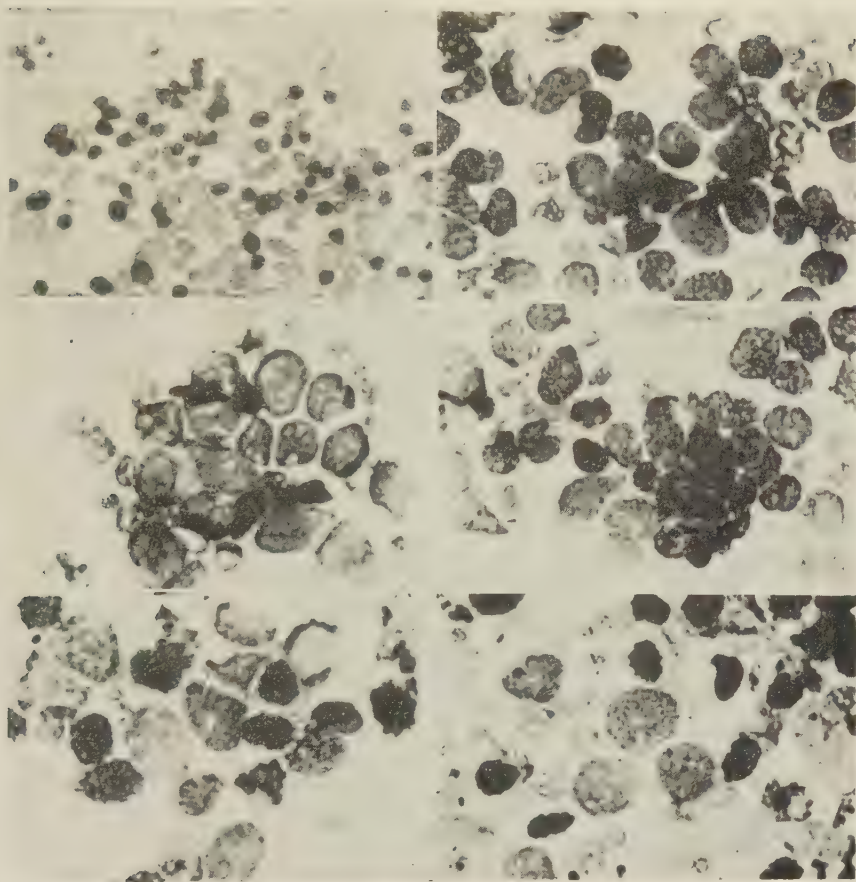
Le noyau volumineux, à peu près circulaire, quelquefois plutôt ovalaire a une texture chromatinienne assez lâche, spongieuse. Il peut renfermer un ou plusieurs gros nucléoles. Il apparaît rouge violacé sur les préparations.

BERKHEISER (23), MICHON et ses Coll... (141-142) ont attiré l'attention sur *certaines aspects particuliers*.

Ces cellules, fragiles, isolées dans un milieu non habituel et peu propice à leur développement, présentent souvent un aspect nécrotique (Planche n° III). Les limites cellulaires deviennent irrégulières, déformées par des prolongements en forme de massues, de larmes qui paraissent provenir de la substance nucléaire altérée. Le noyau a des contours flous. Le cytoplasme perd son homogénéité, devient plus foncé, et comme déchiqueté (cliché n° 14). La cellule prend un aspect bizarre, « phtirioïde », avec des expansions pseudopodiques, « en torches, en flammèches » (BRETIN). Ces aspects rappellent ceux décrits par BESSIS dans la mort cellulaire. Ceci semble être la conséquence de la fragilité cellulaire. La fixation surprend des aspects de mort cellulaire.

PLANCHE n° III

*Métastases médullaires
des cancers à petites cellules
(Myélogrammes)*



- En haut, à gauche: (faible grossissement). Enyachissement médullaire d'aspect pseudo-leucosique.
- En haut, à droite: (fort grossissement). Cellules métastatiques d'origine bronchique.
- Au milieu, à gauche: Amas de cellules métastatiques.
- Au milieu, à droite: Cellules cancéreuses agglomérées (aspect en «clump»).
- En bas, à gauche et à droite: Cellules métastatiques d'aspect nécrotique.

Ces cellules, plus ou moins ratatinées, de coloration foncée, à contours irréguliers, hérissées d'aspérités, où noyau et cytoplasme deviennent indistincts, sont très pathognomoniques et peuvent à elles seules faire faire le diagnostic d'origine (MICHON, DE WYN, PETERS).

Enfin, il n'est pas rare d'observer des cellules réduites à leur seul noyau, où toute trace de cytoplasme a disparu.

IV. — LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL DE CET ASPECT PSEUDO-LEUCOSIQUE

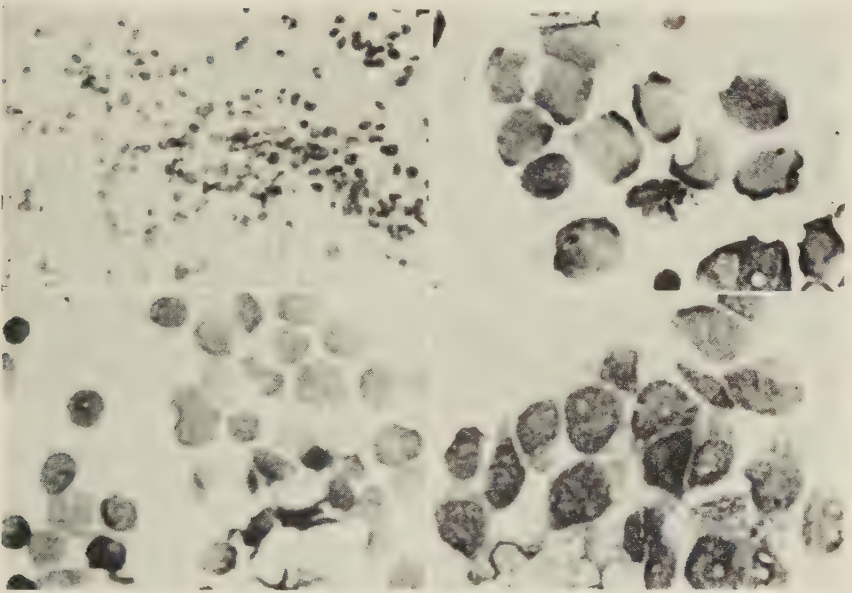
Cet envahissement médullaire, observé au cours des cancers bronchiques anaplasiques, et plus particulièrement au cours des cancers à petites et très petites cellules, réalisant l'aspect dit « pseudo-leucosique », peut être confondu avec d'autres aspects cytologiques voisins.

Cependant certains critères permettent d'en faire le diagnostic (PETERS) (163), en particulier avec la leucose aiguë.

- a) Tous les éléments ne sont pas toujours de la même taille (anisocytose).
- b) L'aspect nécrotique, que nous venons de voir, est pathognomonique et ne se rencontre jamais dans la leucose aiguë.
- c) Si, souvent, il s'agit de cellules isolées, on rencontre cependant sur les frottis une certaine tendance à former des placards, des agglomérats d'éléments néoplasiques (planches n° II et III). Ces « clumps » sont propres aux cellules cancéreuses métastatiques.
- d) On n'y observe jamais, comme dans la leucose aiguë, de différenciation vers un type histologique plus évolué dans la lignée (myéloblaste ou lymphoblaste, par exemple).
- e) L'aspect cellulaire rappelle celui observé sur les frottis d'aspiration bronchique.

PLANCHE n° IV

Aspects médullaires voisins
(Diagnostic différentiel)
(Myélogrammes)



- En haut, à gauche: (faible grossissement). Aspect pseudo-leucosique fourni par l'envahissement médullaire lors d'un sympathoblastome.
- En haut, à droite: (fort grossissement). Cellules métastatiques (sympathoblastome).
- En bas, à gauche: Leucose aiguë.
- En bas, à droite: Cellules métastatiques provenant d'un cancer gastrique.

A ces critères cytologiques s'ajoutent des critères cliniques: il existe un divorce clinique et médullaire flagrant (MALLARME, JAMBON). La polynucléose sanguine et l'anémie sont modérées. Le taux des plaquettes est normal. Il n'y a pas d'hypertrophie des organes hématopoïétiques (adénopathies, rate). Enfin, il existe un contexte pulmonaire quand le cancer bronchique est connu.

Il faut signaler cependant que des erreurs restent toutefois possibles, quand l'hémogramme est très perturbé, quand l'image médiastino-pulmonaire évoque une hémopathie (lymphosarcome ou réticulo-sarcome médiastinal).

Nous citerons les diagnostics qu'il faut éliminer:

- *Leucose aiguë véritable*, dans sa forme typique ou cryptique.
- *Leucoblastoses médullaires non leucosiques*. (J. BERNARD et Mme MASSE (25); JAMBON et BERTRAND (98).
- Au cours des cancers (CHEVALLIER, DESVIGNES, ALBAHARY).
- Au cours des états hémolytiques, par exemple au cours du mal hémolytique périnatal par iso-immunisation au facteur Rhésus.
- Au cours des intoxications.
- Au cours des aplasies médullaires sévères en régénération (TZANCK, DREYFUSS).
- Au cours de la tuberculose aiguë de la moelle (CUSTER, BICKEL, LEIBOWITZ).
- *Lymphosarcomatoses*.
- *Réactions leucémoïdes* à un processus infectieux ou cancéreux.
- *Fausse leucoblastose médullaire* par envahissement cancéreux métastatique.

Outre le cancer bronchique à petites cellules, cet aspect peut être fourni par certains sarcomes, et surtout les sympathoblastomes (chez l'enfant).

L'aspect de l'envahissement médullaire par les cellules de cette dernière tumeur rappelle également la leucose aiguë (HUTCHINSON; PINEY, MALLARMÉ, ROSS, KIPPER et J. BERNARD; VILLEY).

Il faudra théoriquement rechercher, au besoin par biopsie osseuse, les formations syncytiales aux noyaux disposés en rosettes et les neurofibrilles.

V. — LA BIOPSIE OSSEUSE ET L'INFILTRATION MÉDULLAIRE PSEUDO-LEUCOSIQUE

Nous avons vu, que dans bien des cas, pour mettre en évidence l'origine exacte de cellules métastatiques trouvées dans la moelle, il était utile d'avoir recours à la biopsie osseuse. Celle-ci peut conserver des structures pathogénomiques que détruit l'aspiration au trocart de MALLARMÉ.

Dans le cas du cancer bronchique anaplasique, elle a peu d'avantages. Nous l'avons pratiquée dans un cas. En voici le compte rendu histologique.

« L'étude du fragment osseux montre un envahissement de toutes les cavités médullaires par des amas de cellules rondes, plus rarement ovales, à cytoplasme à peu près invisible, à chromatine dense. Ces éléments cellulaires semblent se substituer peu à peu aux éléments myéloïdes, plutôt qu'ils ne les refoulent. C'est uniquement dans les cloisons conjonctives que l'on retrouve des hématies et des éléments myéloïdes. Les travées osseuses apparaissent en voie de régression partielle, avec disparition fréquente de leur bordure ostéoblastique et présence de quelques ostéoclastes ».

La biopsie osseuse confirme le caractère diffus, envahissant, de cette myélose cancéreuse. Elle n'apporte cependant aucun élément nouveau.

VI. — RAPPORTS ENTRE L'ENVAHISSEMENT MÉDULLAIRE ET LE TYPE CYTOLOGIQUE DU CANCER ANAPLASIQUE

Nous avons recherché s'il existait un rapport entre le type cytologique du cancer anaplasique et l'aspect pseudo-leucosique de l'envahissement médullaire.

Nous avons pratiqué un cyto-diagnostic bronchique dans 9 de ces 11 observations.

8 fois il s'agissait d'un cancer à petites ou à très petites cellules.

1 fois d'un cancer anaplasique à cellules rondes (épidermoïde dédifférencié).

On peut ainsi se rendre compte que c'est le cancer anaplasique à *petites et à très petites cellules* qui est le principal responsable de ces envahissements médullaires.

VII. — MODE DE PROPAGATION DE L'EMBOLE NÉOPLASIQUE AU SYSTÈME OSSEUX : INTÉRÊT DE LA LEUCOCONCENTRATION

Un dernier point reste à étudier. Quelles voies empruntent les cellules cancéreuses pour venir coloniser la moelle osseuse ?

Ceci a été bien étudié par GARNIER, dans sa thèse (1956) (82).

Deux modes principaux de propagation peuvent être mis en cause : l'essaimage par voie lymphatique et l'essaimage par voie sanguine.

Le développement et la richesse du réseau lymphatique de l'appareil pulmonaire, la présence de lymphangite cancéreuse associée, la constance de l'atteinte ganglionnaire font penser que ce mode de dissémination est certainement en cause dans quelques cas : métastases costales ou vertébrales par exemple.

Ces lésions osseuses, au voisinage immédiat de la tumeur, sont en faveur d'un processus d'extension par contact direct ou par transport de fragments néoplasiques empruntant le plus court des trajets, c'est-à-dire la voie

lymphatique. Ceci a été prouvé dans le cas du cancer du sein. Il est possible que ce mécanisme intervienne dans les métastases osseuses et médullaires du cancer bronchique (localisation à la cage thoracique).

Il ne permet pas, par contre, d'expliquer l'envahissement médullaire diffus souvent constaté.

Déjà RECKLINGHAUSEN, en 1892, pensait qu'il s'agissait d'une *dissémination sanguine*, apportant les cellules cancéreuses à l'intérieur même de la moelle osseuse. Récemment, cette théorie a été vigoureusement défendue par WALTHER (1948) (204) et SCHINZ (1952).

Pour eux, l'embolie néoplasique, détachée de la tumeur mère ayant envahi les parois veineuses, puis véhiculée dans l'oreillette gauche, peut alors être distribuée à tous les organes de l'économie, en particulier à la moelle osseuse. Ces cellules seront alors arrêtées au niveau des capillaires artériels viscéraux terminaux et pourront y coloniser.

Cette théorie est aussi celle adoptée par COMAN et LONG (1951) (48). Elle paraît logique et conforme aux faits observés.

On voit donc que le cancer bronchique anaplasique, très infiltrant, occupe une situation privilégiée. La richesse de la vascularisation pulmonaire le prédispose à un essaimage précoce et rapide.

La recherche des cellules cancéreuses dans le sang circulant, par le *procédé de leucoconcentration* en particulier, est venue récemment renforcer cette façon de voir (HERBEUVAL et Coll.).

Le sang veineux qui provient d'une tumeur cancéreuse quelconque renferme de nombreuses cellules tumorales. Cela est vrai au niveau du système porte et du système cave. Cela peut de même se concevoir au niveau des veines pulmonaires qui drainent le parenchyme du poumon ou des veines bronchiques.

Ce procédé de leucoconcentration, mis au point à Nancy par HERBEUVAL et Coll (91), a, sur les autres procédés de recherche des cellules cancéreuses dans le sang (SAND-

BERG, MALMGREN, ROBERTS et COLE, ENGEL), l'avantage de la simplicité et de la rapidité. D'autre part, il garde intacts les éléments cellulaires nucléés, leucocytes et cellules pathologiques, tout en éliminant hématies et plasma.

Nous n'insisterons pas sur la technique de cette méthode. Elle permet de rechercher un petit nombre de cellules tumorales qui normalement passeraient inaperçues, perdues au sein d'une masse énorme de cellules sanguines.

Ces cellules pathologiques, tumorales, ont des critères pathognomoniques qui permettent de les identifier relativement facilement: volume, formes anormales, rapport nucléo-cytoplasmique inversé au profit du noyau, propriétés tinctoriales particulières, volume et nombre des nucléoles, vacuolisation cytoplasmique, anomalies de division, tendance à la formation de « clumps ».

Sur les étalements, colorés soit par la méthode de GIEMSA, soit par la méthode de PAPANICOLAOU, on trouve des cellules cancéreuses qui semblent provenir et qui proviennent certainement des tumeurs bronchiques.

Celles-ci sont essentiellement de deux types (HERBEUVAL et LAMY) (91).

- Des cellules extrêmement basophiles, à gros noyaux, au rapport nucléo-cytoplasmique élevé, dont le volume dépasse 5 à 6 fois celui des leucocytes. Ces éléments, souvent en nombre faible, isolés ou groupés en amas, pourraient provenir des cancers bronchiques épidermoïdes.
- Des cellules de volume beaucoup moins important, avec de nombreuses atypies nucléaires et cytoplasmiques, fréquemment vacuolisées, de coloration intense, isolées ou groupées en amas, souvent difficiles à individualiser au faible grossissement, dont les caractères rappellent un peu ceux du lymphoblaste ou du leucoblaste. Ces cellules, plus nombreuses, se rencontreraient avant tout dans les cancers anaplasiques. Ces derniers éléments cellulaires sont assez proches des cellules isolées dans le liquide de broncho-aspiration et au myélogramme.

Ce sont des cellules de ce type qui ont été isolées dans le sang veineux du malade de notre observation n° XI.

Elles sont la traduction, sans nul doute, de l'essaimage à distance de la tumeur et de l'extrême diffusion du processus métastatique.

On s'est demandé s'il existait un tropisme médullaire et osseux particulier pour le cancer bronchique en général, et anaplasique en particulier. Il ne semble pas. PINEY et WALTHER pensent qu'il s'agit là tout simplement de conséquences anatomiques et mécaniques.

Les embolies cellulaires sont retenues dans la cavité médullaire des os longs et dans les alvéoles des os spongieux parce qu'elles trouvent là des conditions idéales pour leur arrêt et leur fixation (circulation lente, capillaires s'ouvrant directement dans les logettes osseuses).

La moelle rouge active semble par ailleurs fournir des conditions favorables à leur développement; ce qui explique le lieu d'élection des métastases pour les os riches en moelle hématopoïétique (bassin, côtes, vertèbres, sternum, extrémités supérieures des os longs).

Ce mécanisme est vrai pour toutes les métastases ostéomédullaires des épithéliomas.

Ce qui importe avant tout, c'est le rapport direct existant entre la tumeur et la circulation générale. Les cancers qui dépendent du système cave sont plus ostéophiles que ceux qui dépendent du système porte et qui métastasent plus volontiers dans le foie.

Le cancer bronchique ne fait pas exception à cette règle. C'est sa localisation privilégiée qui en fait un cancer très métastatique et ostéophile en particulier. Mais tous les organes de l'économie sont également soumis à cette même menace. La plus grande fréquence des métastases médullaires au cours des cancers à petites cellules tient au génie évolutif propre de ce type de tumeur.

Existe-t-il enfin une différence fondamentale entre la métastase médullaire (myélose cancéreuse) et la métastase osseuse (ostéose cancéreuse)?

Nous ne le pensons pas. Les métastases médullaires et les métastases osseuses radiologiquement décelables nous paraissent deux stades successifs du processus d'envahissement néoplasique.

J. FAUVET (1960) (68), reprenant récemment le problème des métastases osseuses en général, reconnaît certes que leur mécanisme exact est encore mal élucidé, mais que dans la majorité des cas il s'agit de métastases médullaires. WALTHER, d'ailleurs, sur 470 métastases osseuses, n'a trouvé que 5 métastases périostées.

Le type de la répercussion osseuse, radiologique tout spécialement, dépend du type du cancer d'origine, et surtout de l'intensité de l'envahissement (SUTHERLAND).

EN RÉSUMÉ :

Les métastases médullaires du cancer bronchique anaplasique rappellent, par nombre de leurs caractères, les métastases ostéo-médullaires des épithéliomas en général.

Elles ont les mêmes signes cliniques, radiologiques et surtout hématologiques. Comme elles, elles sont la conséquence d'une diffusion sanguine des éléments néoplasiques.

Elles en diffèrent cependant par un point capital : elles confèrent au myélogramme un aspect particulier, pseudo-leucosique, qu'on ne retrouve que dans les métastases médullaires du sympathoblastome, et qui peut être la cause d'erreurs de diagnostic ou tout au moins d'hésitations dans leur interprétation.

Ces aspect, propre au cancer bronchique à petites et à très petites cellules, tient aux caractères cytologiques fondamentaux des cellules de ce type, éléments les moins différenciés de la prolifération néoplasique bronchique (LECŒUR) et qui subissent en plus, du fait de leur migration, une « dépersonnalisation » intramédullaire.

ÉTUDE DÉTAILLÉE
DE NOS 11 OBSERVATIONS
DE MÉTASTASES MÉDULLAIRES
DE CANCERS ANAPLASIQUES
A PETITES ET TRÈS PETITES CELLULES

OBSERVATION n° I

M. WON... Georges, 41 ans, chiffonnier.

On ne relève chez lui aucun antécédent pathologique broncho-pulmonaire.

Cet homme, éthylique notoire, est hospitalisé en octobre 1955. Il se plaint de douleurs lombaires violentes qui se sont récemment intensifiées. Elles irradient à la face postérieure des deux cuisses. Elles entravent la marche. Elles entraînent une insomnie complète.

A l'entrée:

Au niveau des membres inférieurs persistent de vives douleurs spontanées et provoquées par la pression des masses musculaires.

L'examen neurologique est négatif. Il n'y a pas de signe objectif de sciatique. Les réflexes ostéo-tendineux sont normaux.

Il en est de même de l'examen de la colonne vertébrale. Il n'y a pas de déformation visible; on ne déclenche aucun phénomène douloureux à la percussion des apophyses épineuses.

Des radiographies vertébrales sont aussitôt demandées. Elles montrent une déformation cunéiforme des vertèbres dorsales D10 et D11, surtout visible de profil.

Il n'y a pas de modification caractéristique de la structure osseuse. Cet aspect fait penser à la possibilité de métastases vertébrales.

Le reste de l'examen clinique est totalement négatif. En particulier, le malade n'accuse aucun signe pulmonaire.

Un examen radiographique thoracique systématique, fait à la recherche d'un cancer primitif, permet de découvrir une opacité arrondie, homogène, dense, bien limitée, de la taille d'une noix, parahilaire gauche. Celle-ci s'accompagne d'un triangle d'atélectasie du lobe inférieur gauche, paracardiaque.

Le sinus costo-diaphragmatique gauche est comblé par un discret épanchement pleural.

Le champ droit ne présente aucune particularité.

Cet aspect évoque d'emblée le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire.

La bronchoscopie met en évidence une sténose de la bronche lobaire inférieure gauche, d'origine néoplasique, avec présence d'un bourgeonnement irrégulier, sur la paroi postérieure, saignant facilement au contact.

La biopsie bronchique ramène de petits fragments de muqueuse bronchique dont l'épithélium de revêtement a complètement disparu. Le chorion est envahi par des nappes compactes de petites cellules indifférenciées, aux caractères de malignité évidents.

Il s'agit vraisemblablement d'un épithélioma bronchique anaplasique.

L'aspiration bronchique fournit un frottis de type V. On y trouve, au milieu de nombreux leucocytes, des cellules isolées, de petit volume (6 microns), dont le noyau seul visible, présente des signes de malignité, hyperchromatisme et anisocaryose.

Ces petites cellules indifférenciées n'ont pas tout à fait l'aspect habituellement rencontré dans les cancers anaplasiques, mais sont comparables morphologiquement à des cellules leucosarcomateuses.

L'hémogramme donne les résultats suivants :

— Globules rouges : 3 280 000 avec anisochronie et anisocytose ;
valeur globulaire : 0,94.

— Globules blancs : 10 800
dont 68 % de polynucléaires neutrophiles,
2 % de polynucléaires éosinophiles,
14 % de lymphocytes,
9 % de monocytes et moyens mononucléaires,
120 000 plaquettes.

On y trouve des formes absentes d'un hémogramme normal :

1,5 % d'érythroblastes orthochromatophiles et polychromatophiles,
4 % de myélocytes neutrophiles,
3 % de métamyélocytes neutrophiles.

Le myélogramme, également pratiqué devant ces anomalies osseuses et hématologiques, est très intéressant.

La moelle ne renferme que très peu d'éléments normaux. Par contre, on y trouve de nombreuses cellules cancéreuses métastatiques, parfois en petits placards, souvent d'aspect nécrotique et réparties uniformément. Elles paraissent d'origine bronchique.

L'électrophorèse sanguine est également perturbée, avec baisse du taux de l'albumine et des gamma-globulines, élévation nette de la fraction des alpha-2-globulines. Les phosphatases alcalines ne sont pas augmentées (10 unités VERNES).

Evolution:

Malgré les perfusions de Caryolysine, le sujet meurt rapidement au Service, dans un tableau de cachexie sévère.

L'autopsie met en évidence :

- Une grosse masse néoplasique hilare et sous-hilaire gauche, formant un bloc compact d'aspect grisâtre. Le poumon est fortement adhérent à la plèvre gauche.
- Des métastases rénales, peu nombreuses, de la grosseur d'une lentille.
- Des métastases hépatiques, du volume d'une noisette, blanchâtres, tranchant nettement sur le parenchyme sain.

Le cerveau et les os n'ont pu être examinés.

En conclusion:

Cancer bronchique, de type anaplasique, cliniquement latent, ayant donné des métastases précoces: hépatiques, rénales et surtout osseuses, avec *envahissement médullaire pseudo-leucosique*.

OBSERVATION n° II

M. REB... René, 52 ans, ouvrier métallurgiste.

Ce malade n'a pas d'antécédents pathologiques notables, excepté quelques épisodes bronchitiques depuis un an. Il est hospitalisé en novembre 1956 pour des lombalgies rebelles évoluant depuis un mois.

Examens à l'entrée:

Il s'agit d'un sujet pâle, asthénique, amaigri. Il accuse une dyspnée d'effort marquée, de la toux, une expectoration abondante.

L'examen de l'appareil pulmonaire met en évidence une diminution nette du murmure vésiculaire dans tout le champ pulmonaire gauche.

Par ailleurs, il faut signaler une hépato-splénomégalie.

La *radiographie pulmonaire* de face montre une volumineuse masse dense, homogène, latéro-médiastinale gauche. La trachée est déviée vers la droite. Il existe une hypoventilation de tout le poumon gauche, surtout nette au niveau du lobe inférieur. Le diagnostic de cancer broncho-pulmonaire est évident.

La bronchoscopie confirme l'existence d'une obstruction de la bronche souche gauche, presque totale, par un volumineux bourgeon néoplasique hémorragique.

La lumière bronchique est réduite à une fente.

Sur la biopsie, on observe une abrasion partielle de l'épithélium de revêtement et une métaplasie épidermoïde. Le chorion bronchique sous-jacent est envahi par des coulées de petites cellules rondes indifférenciées, à caractères évidents de malignité.

L'aspiration bronchique contient, sur les étalements, des cellules indifférenciées, de très petite taille, hyperchromatiques, altérées, groupées en amas, ainsi que de nombreuses cellules métaplasiques épidermoïdes sans atypie structurale. Ces cellules néoplasiques rappellent, par certains de leurs caractères, plus le type leucosique que l'aspect d'un épithélioma bronchique anaplasique.

On pratique également un bilan radiologique osseux. On ne note sur la colonne dorso-lombaire aucune lésion susceptible d'expliquer les lombalgies ou d'évoquer l'existence d'une métastase osseuse. De même il n'y a pas de lésion costale visible.

L'hémogramme comporte un certain nombre d'anomalies :

- Globules rouges : 3 760 000 ;
 - anisochromie et anisocytose modérée ;
 - valeur globulaire : 0,94 ;
 - globules blancs : 8 000,
- dont 52 % de polynucléaires neutrophiles ;
2 % de polynucléaires éosinophiles ;
24 % de lymphocytes ;
7 % de monocytes et moyens mononucléaires.
- et surtout des formes jeunes inhabituelles :
- 3 % érythroblastes polychromatophiles ;
 - 2 % érythroblastes orthochromatophiles ;
 - 1 % promyélocytes ;
 - 4 % myélocytes ;
 - 10 % métamyélocytes.

L'électrophorèse sanguine montre une diminution du taux de l'albumine et des gamma-globulines, une élévation des alpha-2-globulines.

Le myélogramme est, lui aussi, très altéré.

Dans les étalements, on ne trouve plus que quelques éléments normaux. On note, par contre, la présence de cellules atypiques, métastatiques, isolées, avec des monstruosité évidentes, très incomplètement différenciées. On ne peut en définir l'origine.

Evolution: L'état général s'altère rapidement. On note l'apparition d'une hépatomégalie métastatique volumineuse, malgré les perfusions de Caryolysine.

Le malade décède rapidement. Il n'y a pas d'autopsie.

Conclusions: Cancer bronchique, de type anaplasique, avec métastases hépatiques et *envahissement médullaire* sans lésions osseuses radiologiquement visibles.

OBSERVATION n° III

M. P... Edmond, 56 ans, employé à la S.N.C.F.

Ce malade n'a aucun antécédent pathologique notable. Il entre au Service pour une atteinte marquée de l'état général, associée à des signes fonctionnels pulmonaires (toux incessante, expectoration abondante et hémoptoïque) et un état subfébrile.

Depuis le mois d'août 1955, il se plaint de douleurs dorsales et interscapulaires.

Examens d'entrée:

Cet homme est amaigri, pâle, asthénique. Son visage est émacié et jaunâtre. On note un subictère conjonctival. Les paupières sont décolorées.

Il se plaint d'une pesanteur gastrique.

L'auscultation pulmonaire est peu instructive: par contre, il existe une hépatomégalie importante, débordant de trois travers de doigts le rebord des fausses côtes, douloureuse à la pression, de consistance assez dure, sans irrégularités de surface.

La palpation de l'apophyse épineuse de D12 réveille de violentes douleurs. L'examen neurologique reste strictement normal.

On ne déclenche aucune douleur exquise à la pression des côtes.

La radiographie pulmonaire montre une volumineuse masse hilare gauche, dense, assez homogène, aux limites irrégulières. Ceci est confirmé par les tomographies. On voit une sténose partielle de la bronche lobaire supérieure gauche, et une image d'atélectasie du segment antérieur de ce lobe supérieur.

Les radiographies osseuses décèlent des lésions importantes: aspect cupuliforme des plateaux inférieurs des vertèbres D8, D9, D10, irrégularités des contours de D11 et D12, condensation du plateau supérieur de D12.

A l'hémogramme, les altérations sont assez discrètes.
Globules rouges: 3 300 000
avec anisochromie et polychromatophilie.
On trouve 3 % d'érythroblastes polychromatophiles.
Globules blancs: 7 200
dont 64 % de polynucléaires neutrophiles
et 36 % de lymphocytes et moyens mononucléaires.

Evolution:

L'état général s'altère si rapidement que le sujet meurt en quelques jours, sans qu'il ait été possible de pratiquer bronchoscopie et myélogramme.

Le diagnostic de cancer du poumon avec métastases multiples, principalement hépatiques, est à peu près certain.

L'autopsie est réalisée (Professeur RAUBER).

Au niveau du poumon, il s'agit d'un cancer bronchique anaplasique à petites cellules rondes.

Il existe des métastases spléno-ganglionnaires.

L'examen de la colonne vertébrale et de la moelle osseuse est particulièrement intéressant (biopsie osseuse). Les cavités médullaires sont partout envahies, en partie ou en totalité, par des amas de cellules rondes ou plus rarement ovales, à chromatine dense et à cytoplasme à peu près invisible.

Ces cellules sont pratiquement identiques à celles qui ont été notées comme éléments constitutifs essentiels de la tumeur pulmonaire et des métastases hépatiques.

Les éléments cellulaires semblent se substituer peu à peu aux éléments myéloïdes, plutôt qu'ils ne les refoulent. Le réticulum de la moelle osseuse apparaît distendu et délimite des alvéoles où se pressent les cellules néoplasiques.

C'est uniquement dans les cloisons conjonctives que l'on retrouve des hématies et des éléments myéloïdes.

Les travées osseuses apparaissent en voie de régression partielle: leur bordure ostéoblastique a souvent disparu et on note la présence de quelques ostéoclastes.

Conclusion:

Il s'agit d'un cancer bronchique de type anaplasique, avec envahissement métastatique multiple: hépatique, splénique, ganglionnaire, osseux et surtout médullaire.

Cet envahissement est pratiquement diffus, constitué par des coulées de petites cellules analogues à celles de la tumeur initiale.

OBSERVATION n° IV

M. M... Alfred, 63 ans, cultivateur.

On note dans ses antécédents un passé de bronchiteux chronique depuis la guerre de 1914.

Ce malade est hospitalisé en juin 1956 pour de violentes douleurs vertébrales correspondant cliniquement à la région D8-D12. Il accuse également des douleurs thoraciques. Ces douleurs sont exacerbées à la pression de la colonne vertébrale et des arcs costaux. On évoque immédiatement le diagnostic de Kahler.

Examens d'entrée:

Il s'agit d'un sujet à l'état général médiocre, affaibli, amaigri, pâle. Il accuse d'autre part de la température (38°5 le soir) et des signes fonctionnels pulmonaires (toux, expectoration).

L'auscultation décèle de nombreux râles humides dans les deux champs, ainsi que des ronchus et sibilances.

Le reste de l'examen est normal. Il n'y a pas d'hépatomégalie, pas de signes neurologiques.

La radiographie pulmonaire révèle:

Une opacité hilare gauche, arrondie, dense, homogène,

Une interruption de l'arc postérieur costal de C7.

Il n'y a pas d'image parenchymateuse, ni à gauche, ni à droite.

Les tomographies confirment l'existence d'une masse hilare dense (coupes à 10 - 11 - 12 cm).

Devant le tableau clinique, on pratique en même temps un *myélogramme*

Les étalements sont extrêmement riches. Ils sont formés presque exclusivement par des cellules atypiques, pour la plupart isolées et nécrosées, mais parfois disposées en petits placards de cellules blastiques indifférenciées. L'aspect est caractéristique et permet d'envisager le diagnostic de métastases médullaires d'un épithélioma bronchique à petites cellules.

L'hémogramme ne montre aucune anomalie.

Le malade quitte le Service très rapidement, avant qu'une bronchoscopie ait pu être faite.

Conclusions:

Il s'agit d'un cancer bronchique de type anaplasique, avec *métastases médullaires* et osseuses vertébrales et costales.

OBSERVATION n° V

M. B... Henri, 48 ans, mineur de fer.

Ce malade n'a aucun antécédent broncho-pulmonaire.

Il entre au Service en avril 1957 pour un *syndrome de compression médiastinale*: dyspnée, cyanose, dysphonie, œdème du visage et du membre supérieur droit, œdème thoracique en pèlerine avec circulation collatérale de type cave supérieure.

Il n'a pas de température. En dehors de ces signes, le reste de l'examen clinique est normal.

Examens complémentaires:

La radiographie thoracique montre l'existence d'une énorme masse, dense, homogène, bien limitée vers l'extérieur, latéro-médiastinale supérieure droite, allongée de la région cervicale au hile. Cet aspect rappelle celui d'un lymphosarcome.

Il existe, de plus, une opacité parenchymateuse droite, sus hilaire, en éventail, à base hilaire, bien limitée, de type hypoventilation.

La radiographie de profil et les tomographies montrent qu'il s'agit d'une condensation systématisée du segment antérieur du lobe supérieur droit.

Les tomographies détaillent cette masse. Elle siège dans le médiastin moyen (coupes à 10 - 11 - 12 cm).

Elle est dense, homogène, régulière; elle est mal limitée sur son bord externe. Elle déborde le médiastin surtout à droite, mais aussi un peu à gauche.

On note également la présence d'adénopathies hilaires bilatérales.

La trachée est comprimée.

Il existe une *paralysie récurrentielle droite*.

A la bronchoscopie, on met en évidence, à l'origine de la bronche souche droite, une zone remaniée, irrégulière, hémorragique, sans réduction nette de la lumière.

L'aspiration bronchique ramène un frottis de type V.

Il est formé de cellules épithéliales, dont le noyau, seul visible, arrondi ou ovoïde, hyperchromatique, présente des caractères évidents de malignité.

Il s'agit donc bien d'un cancer bronchique de type anaplasique.

L'hémogramme est un peu perturbé :

- Globules rouges : 4 300 000
- Globules blancs : 5 500,
- dont 71 % de polynucléaires neutrophiles,
- 3 % de polynucléaires éosinophiles,
- 26 % de lymphocytes et moyens mononucléaires.

Le myélogramme, fait à cette époque, montre une érythroblastose médullaire marquée (31,5 % des éléments), une formule myélocytaire normale, l'absence de cellules métastatiques.

Ce malade est traité par radiothérapie. Il se produit une régression des images radiologiques, une amélioration clinique indiscutable.

En juillet 1957, soit 3 mois plus tard, le malade revient au Service.

Le syndrome de compression médiastinale est réapparu, avec son cortège de signes fonctionnels.

Il est à noter également l'existence d'une adénopathie sus-claviculaire droite.

L'hémogramme s'est peu modifié.

Il n'en est pas de même *du myélogramme*. Celui-ci donne les résultats suivants :

- myéloblastes 1 %
 - promyélocytes 1 %
 - myélocytes 18 %
 - métamyélocytes 7 %
 - polynucléaires 33 %
 - plasmocytes 1 %
 - érythroblastes 37 %
- dont 4 % proérythroblastes,
4 % érythroblastes basophiles,
20 % érythroblastes polychromatophiles,
9 % érythroblastes orthochromatophiles.

Mais surtout on y trouve par endroits des cellules métastatiques en placards.

Malgré la reprise de la radiothérapie, le malade meurt rapidement.

Conclusions :

Cancer bronchique anaplasique avec *métastases médullaires* sans symptomatologie métastatique osseuse clinique et radiologique.

OBSERVATION n° VI

M. D... Emile, 66 ans, distillateur.

Malade ne présentant aucun antécédent.

Il est hospitalisé en 1957 pour un ictus brutal avec aphasie transitoire et hémiplégie droite, rapidement régressive.

Examens à l'entrée:

Il s'agit d'un malade en mauvais état général, pâle, asthénique, qui a maigri de 30 kilos en quelques mois.

Il est dyspnéique; il tousse, il présente des crachats hémoptoïques.

L'examen clinique met en évidence un épanchement pleural à gauche, une hépatomégalie.

La radiographie pulmonaire dévoile:

- une opacité médiastinale dense, homogène, en cheminée, à gauche;
- une atélectasie du lobe inférieur gauche;
- une pleurésie associée de la base gauche.

La bronchoscopie confirme l'existence d'une sténose partielle de la lobaire inférieure gauche.

La muqueuse est irrégulière, tomenteuse, fragile. Elle saigne facilement au contact.

La biopsie bronchique et la cytologie fournissent des résultats voisins.

Il s'agit d'un cancer bronchique anaplasique, à très petites cellules, à caractères hautement évolutifs.

Les étalements sont constitués de petites cellules épithéliales, dont le noyau est seul visible, hyperchromatiques, en voie de nécrobiose, dont la taille est inférieure à celle d'un lymphocyte, groupées en amas.

L'hémogramme a subi de considérables altérations.

Il existe une anémie marquée:

2 700 000 globules rouges, avec anisocytose, anisochromie, orthochromatophilie.

Une érythroblastose: il y a 7 % d'érythroblastes polychromatophiles (4 %) et orthochromatophiles (3 %).

Des modification de la formule blanche :

Globules blancs : 9 000, dont :

- 66 % de polynucléaires neutrophiles,
- 1 % de polynucléaires éosinophiles,
- 30 % de lymphocytes et moyens mononucléaires,
- 2 % de myélocytes,
- 1% de métamyélocytes.

Le myélogramme est très pauvre en éléments constitutifs normaux.

Les étalements sont envahis par de nombreuses cellules de type blastique, jeunes, pseudo-leucosiques.

On note de nombreuses mitoses et monstruosité nucléaires. Il existe des placards, des « clumps » de noyaux bourgeonnants monstrueux.

Le bilan radiologique osseux n'offre aucune particularité.

Malgré le traitement par perfusions de caryolysine, le malade meurt rapidement.

Conclusions :

Cancer bronchique anaplasique avec *métastases médullaires* d'aspect pseudo-leucosique sans altérations osseuses radiologiquement décelables.

OBSERVATION n° VII

M. M... Charles, mineur de fer.

On note, comme antécédent, une bronchite chronique évoluant depuis 10 ans.

Ce malade entre au Service en février 1958 pour de violentes crises douloureuses paroxystiques épigastriques.

Il accuse d'autre part des douleurs vives dans les membres inférieurs avec troubles de la marche.

Examens à l'entrée :

Il s'agit d'un sujet amaigri, pâle, asthénique, subictérique, fébrile.

L'examen pulmonaire met en évidence une matité de la base droite, une diminution du murmure vésiculaire du même côté.

L'examen neurologique montre des signes diffus : diminution de la mobilité active et passive au niveau des membres inférieurs, avec amyotrophie, hyporéflexie, signe de Babinski à gauche.

On note également une diminution de la force musculaire au niveau du membre supérieur droit et une hyporéflexie. Il y a des troubles sphinctériens avec incontinence urinaire.

La radiographie pulmonaire est démonstrative :

On y constate une image hilare droite, arrondie, dense, homogène, bien limitée, et une atélectasie du lobe inférieur droit donnant une ombre dense triangulaire, juxtacardiaque. Ceci évoque immédiatement le cancer broncho-pulmonaire.

La bronchoscopie confirme ce diagnostic.

Il existe une infiltration irrégulière sténosante de la bronche lobaire inférieure droite.

La cytologie bronchique précise le type histologique de cette tumeur.

Il s'agit d'un épithélioma bronchique anaplasique à cellules en grains d'avoine. Le noyau, seul visible, ovoïde, est intensément coloré.

Les radiographies vertébrales et costales ne montrent pas de lésions osseuses visibles à ce niveau.

Par contre, sur les radiographies de crâne, on voit des images lacunaires claires, comme taillées à l'emporte-pièce, traduction de métastases osseuses.

L'E.E.G. est très altéré, avec présence sur le tracé d'ondes Delta polymorphes temporo-frontales nettement prédominantes à droite. Ces lésions signent la présence de métastases cérébrales.

Les radiographies gastriques et la cholangiographie mettent en évidence à la fois des signes de sténose pylorique et de compression de la voie biliaire principale.

On peut penser qu'il existe de volumineuses adénopathies profondes comprimant le carrefour digestif duodéno-biliaire.

L'hémogramme indique :

- une anémie à 3 460 000 globules rouges ;
- une leucocytose à 10 800 globules blancs avec 80 % de polynucléaires neutrophiles.

L'électrophorèse des protides sanguins met en évidence une baisse de l'albumine.

Le myélogramme apporte des renseignements décisifs. Il comprend :

- 37,5 % d'érythroblastes
- dont 2,5 % de proérythroblastes,
- et 35 % d'érythroblastes.

Certains de ces éléments présentent un asynchronisme de maturation nucléo-cytoplasmique avec tendance mégaloblastique.

58 % d'éléments de la série myéloïde,
dont 12 % de cellules myéloblastiques,

6,5 % de promyélocytes,

28 % de myélocytes,

4 % de métamyélocytes,

7,5 % de polynucléaires.

1 % de plasmocytes.

Les 3,5 % restants sont constitués par des cellules métastatiques, dont les caractères rappellent la cellule lymphoblastique.

Il semble s'agir de cellules métastatiques d'un cancer bronchique anaplasique.

Ce malade meurt rapidement malgré le traitement. Il n'y a pas d'autopsie.

Conclusions:

Cancer bronchique anaplasique avec métastases multiples, en particulier cérébrales, osseuses et *infiltration médullaire*.

OBSERVATION n° VIII

M. C... Henri, 68 ans, ouvrier d'usine.

Pas d'antécédents particuliers.

Il est hospitalisé, en 1959, pour un point de côté droit violent, accompagné de dyspnée, de toux et d'expectoration.

Examens à l'entrée:

Il s'agit d'un malade amaigri, asthénique, subictérique, fébrile.

L'auscultation pulmonaire met en évidence des râles humides disséminés dans les 2 champs, surtout à droite.

La palpation des côtes et du sternum réveille de vives douleurs.

L'examen clinique est par ailleurs négatif.

Sur le cliché pulmonaire standard, on note une masse hilare droite importante, dense, homogène, avec prolongements parenchymateux en « pattes de crabe ».

Il existe également une atélectasie du lobe supérieur droit.

Les tomographies individualisent des adénopathies latéro-trachéales et interbronchiques.

On ne voit pas de lésion costale évidente.

A l'hémogramme, il n'y a pas d'anémie :

4 260 000 globules rouges,

mais une leucocytose : 12 600 globules blancs, avec polynucléose neutrophile (81 %).

L'électrophorèse sanguine montre :

— une baisse du taux de l'albumine ;

— une élévation notable des alpha-2-globulines. Les gamma-globulines ne sont pas modifiées.

Un myélogramme est fait, dès l'entrée.

Il y a peu d'éléments médullaires normaux. L'étalement est envahi, de façon massive, par des cellules de type blastique, atypiques, souvent d'allure nécrotique, réalisant un véritable aspect pseudo-leucosique. Il s'agit de l'aspect métastatique d'un cancer bronchique anaplasique.

Ce malade meurt rapidement en quelques jours. Il n'a pu être fait de bronchoscopie.

On ne possède pas de contrôle anatomique.

Conclusion :

Cancer bronchique anaplasique diagnostiqué par *son infiltration médullaire typique* pseudo-leucosique.

OBSERVATION n° IX

M. K... Léon, 56 ans, mineur de charbon.

Ce malade n'a présenté aucun antécédent broncho-pulmonaire notable.

Il a été hospitalisé, en 1959, pour des signes fonctionnels pulmonaires intenses (dyspnée, toux, expectoration, hémoptysies récidivantes) associés à une atteinte très marquée de l'état général.

Examens à l'entrée :

Ce malade, très amaigri, pâle, accuse depuis deux mois des douleurs intercostales de l'hémithorax droit avec irradiations dans le bras droit.

L'examen clinique met en évidence :

Sur le plan pulmonaire : une submatité de la base droite, de nombreux râles humides et des frottements pleuraux dans la moitié inférieure du champ droit,

et surtout sur le plan neurologique : il existe une diminution de la force musculaire au niveau des membres inférieurs, une abolition du réflexe tendineux rotulien droit, un signe de Babinski bilatéral.

La ponction lombaire aussitôt pratiquée confirme le diagnostic de compression médullaire supposée. On note une nette dissociation albumino-cytologique avec 1 gramme d'albumine, 0,36 g de globulines et une cellule.

Les radiographies osseuses, faites à la recherche d'une lésion osseuse, mettent en évidence une atteinte de D11. Cette vertèbre est très modifiée dans sa structure. Elle a un aspect en « diablo », cunéiforme sur le profil. La corticale contraste avec l'aspect « mité » de la médullaire.

Cet aspect est en faveur d'une métastase osseuse.

On pratique immédiatement une *radiographie pulmonaire*, étant donné la symptomatologie fonctionnelle que présente ce malade.

Il existe une atelectasie du lobe inférieur droit. Celui-ci, rétracté, a presque disparu, plaqué contre le bord droit du cœur.

La radiographie de profil et les tomographies confirment le fait.

La bronchoscopie montre, au niveau de la lobaire inférieure droite, une muqueuse irrégulière, mamelonnée, hémorragique. La muqueuse est rigide, figée. Elle a perdu toute systole.

La bronche se réduit progressivement à un orifice irrégulier de petit calibre que le bronchoscope ne peut franchir.

La biopsie bronchique pratiquée à ce niveau et la cytologie fournissent une réponse identique :

Il s'agit d'un cancer anaplasique à cellules rondes.

La bronchographie lipiodolée fournit un cliché très démonstratif avec sténose effilée « en carotte » de la lobaire inférieure droite.

L'hémogramme est sensiblement normal : avec une légère anémie : 3 900 000 globules rouges et 8 400 globules blancs, dont 86 % de polynucléaires neutrophiles.

Le tracé électrophorétique est normal.

Le myélogramme ne renferme plus que très peu d'éléments médullaires normaux.

Il est envahi par de nombreuses cellules néoplasiques isolées ou en petits placards.

Il s'agit d'un aspect métastatique caractéristique du cancer bronchique anaplasique.

Conclusions :

Cancer bronchique anaplasique avec métastases osseuses vertébrales et envahissement médullaire pseudo-leucosique.

OBSERVATION n° X

M. D... Auguste, 55 ans, mineur de fer.

Il s'agit d'un gros fumeur, connu pour être porteur d'une pneumoconiose (sidérose).

Ce sujet est dyspnéique depuis plusieurs années.

Il est hospitalisé en 1960 pour une atteinte marquée de l'état général.

Examens à l'entrée:

On note un état subfébrile à 38°. L'examen clinique est, par contre, entièrement négatif.

Sur le cliché pulmonaire de face, il existe un semis réticulo-micronodulaire des 2 champs, traduction radiologique de sa pneumoconiose,

mais, surtout, une image arrondie, dense, homogène, hilare gauche.

Les tomographies individualisent au sein de cette masse une tumeur bronchique probable et des adénopathies interbronchiques.

À la bronchoscopie, on met en évidence un « blindage » irrégulier du carrefour lobaire supérieur. La muqueuse est boursouflée, infiltrée par le processus néoplasique. Elle saigne facilement au contact.

La biopsie bronchique et l'aspiration fournissent le même résultat: il s'agit d'un cancer anaplasique.

Les radiographies osseuses (crâne, côtes, colonne vertébrale) ne montrent pas de lésion visible.

L'hémogramme est tout à fait normal:

4 600 000 globules rouges,

4 700 globules blancs.

La formule blanche n'offre aucune particularité.

Le myélogramme est lui plus intéressant.

Il montre que la moelle osseuse est envahie par des cellules métastatiques, ayant un aspect parfois nécrotique. Cet aspect pseudo-leucosique est caractéristique du cancer bronchique anaplasique.

Conclusions:

Cancer bronchique anaplasique avec infiltration médullaire métastatique.

OBSERVATION n° XI

M. SCH... Pierre, 53 ans, chaudronnier.

Ce malade n'a jamais présenté d'antécédents broncho-pulmonaires notables.

Il est hospitalisé en mars 1960 pour une pneumopathie aiguë fébrile, avec point de côté droit violent et hémoptysies répétées de sang rouge.

Examens à l'entrée:

Ce malade est fébrile, dyspnéique. Il tousse et crache abondamment et on note un hippocratisme digital évident.

Il se plaint par ailleurs de douleurs thoraciques et de douleurs dans la région dorsolombaire.

La pression du sternum, des côtes, de la colonne dorsale basse est très douloureuse. On réveille une douleur exquise au niveau de D7.

Il existe également une tuméfaction dure, indolore, située en dedans du mamelon droit, de nature costale probable.

A l'examen pulmonaire, on met en évidence: une matité de la base droite, une diminution nette du murmure vésiculaire dans la région correspondante, une abolition des vibrations vocales.

Il faut signaler également l'existence d'une hépatomégalie. Il n'y a pas de signes neurologiques.

La radiographie pulmonaire de face montre:

- une image ronde, dense, homogène, assez bien limitée, hilare droite;
- une atélectasie du lobe inférieur droit;
- une réaction pleurale d'accompagnement de la base droite

Les tomographies n'apportent aucune indication supplémentaire.

La bronchoscopie confirme le diagnostic de cancer bronchique.

On voit, en effet, une sténose végétante, hémorragique de la lobaire inférieure droite.

L'aspiration et la biopsie bronchique indiquent qu'il s'agit d'un cancer bronchique de type anaplasique.

Sur les radios osseuses: On met en évidence de multiples métastases osseuses.

Au niveau du crâne, des 2 têtes fémorales: il existe des images lacunaires caractéristiques.

La septième vertèbre dorsale est effondrée, d'aspect cunéiforme sur le cliché de profil.

L'hémogramme n'indique qu'une leucocytose (11 200 globules blancs) avec polynucléose neutrophile (82 %). Il n'y a pas d'anémie (4 100 000 globules rouges).

A l'électrophorèse, on note une élévation marquée des fractions globuliniques).

Le myélogramme sternal et la ponction osseuse costale fournissent la preuve de l'envahissement médullaire généralisé par le processus métastatique.

Les étalements sont riches en cellules cancéreuses disséminées, d'allure pseudo-leucoblastique, quelquefois d'allure nécrotique, parfois groupées en amas.

Cet aspect pseudo-leucosique est caractéristique du cancer bronchique anaplasique.

Chez ce malade, nous avons également pratiqué une *leucoconcentration* avec recherche des cellules cancéreuses métastatiques dans le sang circulant (Professeur HERBEUVAL).

Cette recherche s'est avérée positive.

On a mis en évidence un certain nombre de cellules aux caractères de malignité évidents, assez voisines des lymphoblastes, avec noyau volumineux, très chromatique, occupant presque toute la cellule et un cytoplasme peu abondant, basophile.

Ces cellules rappellent par leur aspect celles trouvées dans la moelle.

Conclusion:

Cancer anaplasique du poumon avec métastases osseuses multiples et envahissement médullaire généralisé pseudo-leucosique.

LA FORME PSEUDO-HÉMOPATHIQUE DU CANCER BRONCHIQUE ANAPLASIQUE

Au terme de cette étude cytologique, radio-clinique, hématologique et même évolutive du cancer bronchique anaplasique, nous sommes frappés par le fait que le cancer à petites et surtout à très petites cellules s'accompagne souvent des mêmes critères cliniques.

Ces signes peuvent coïncider, dans certains cas, pour réaliser un tableau qui rappelle, par bien d'autres points, celui d'une hémopathie aiguë ou subaiguë. La confusion est ainsi possible sur le plan du diagnostic.

C'est ce que nous entendons sous le terme de « forme ou d'aspect pseudo-hémopathique du cancer bronchique anaplasique ».

Cette forme n'est pas toujours réalisée au complet. Elle reste, certes, peu fréquente dans son expression clinique majeure, mais elle est intéressante à signaler.

KISSEL, LAMY, RAUBER et PIERSON (105) se demandent même s'il ne s'agit pas là d'une forme clinique plus voisine des hémopathies que du cancer bronchique proprement dit.

Récemment, BALMES (11) vient encore d'attirer l'attention sur cette forme clinique particulière.

Nous pensons, quant à nous, que cette variété cytologique du cancer anaplasique possède un « génie » propre, un potentiel si hautement et si précocement évolutif et métastatique dans l'organisme, qu'on peut ainsi l'apparenter à un processus plus généralisé, pseudo-leucosique.

Cette analogie est encore renforcée par l'aspect même, pseudo-lymphosarcomateux, de ces cellules indifférenciées, les moins différenciées de la prolifération néoplasique

bronchique (LECŒUR, HUGUENIN), à tel point que MASSON a pu dire d'elles « que rien ne permettrait de leur assigner un état civil précis ».

Ce syndrome particulier, pseudo-hémopathique, du cancer à petites et à très petites cellules, comprend des signes cliniques, radiologiques, cytologiques, hématologiques, évolutifs qu'il convient de rappeler.

Ce n'est qu'en confrontant tous ces critères qu'on pourra les rattacher à leur véritable origine bronchique.

I. — LES SIGNES CLINIQUES

Ces signes égarent dès l'abord le clinicien, car ils relient, bien souvent, la symptomatologie pulmonaire au second plan.

Les malades viennent consulter pour de la fièvre, une anémie, une atteinte rapide de l'état général, très souvent pour des douleurs osseuses. Ces signes n'attirent pas, a priori, l'attention sur l'appareil pulmonaire.

L'examen est lui-même peu évocateur. La présence d'un subictère, d'adénopathies externes, d'un gros foie, la révélation de douleurs osseuses, souvent violentes, à la palpation du squelette, thoraciques en particulier, font penser le plus souvent à la possibilité d'une hémopathie ou d'une affection du système réticulo-endothélial.

Il faudra savoir rechercher les petits signes d'orientation : dyspnée discrète, hippocratisme digital, crachats hémoptoïques, petite toux permanente qui semble banale à ces gros fumeurs.

Cette symptomatologie initiale est souvent si peu caractéristique d'une affection pulmonaire que sept de nos malades ont été adressés dans un service de Médecine Générale avec un diagnostic de maladie extra-pulmonaire, et deux seulement dans un service de Pneumologie avec le diagnostic probable de cancer bronchique.

Il n'est pas rare, cependant, qu'il existe un syndrome évocateur de compression médiastinale avec son cortège

habituel de signes : dyspnée, dysphonie, dysphagie, œdème en pélerine, circulation collatérale. C'est le cas de notre observation n° V. Le diagnostic de tumeur médiastinale est alors habituellement envisagé.

II. — LES SIGNES RADIOLOGIQUES

Ces signes sont aussi très équivoques, à tel point qu'on demandera plus volontiers, pour les expliquer, un hémogramme et un myélogramme qu'une bronchoscopie.

En effet, le cancer anaplasique à petites cellules, dans sa forme habituelle, dite médiastino-pulmonaire, qui confond tout à la fois tumeur bronchique, adénopathies satellites et envahissement médiastinal, simule le plus souvent une tumeur médiastinale et en particulier un lymphosarcome (LEROUX et HUGUENIN) (120).

Le médiastin apparaît, en général, élargi, empâté, épais, Ses contours sont boursoufflés, plus que franchement polycycliques.

Pour LEROUX et HUGUENIN, le lymphosarcome donnerait plutôt une opacité à cheval sur le médiastin, s'étalant plus ou moins symétriquement, mais toujours largement ou presque sur les deux hémithorax.

L'image du cancer anaplasique serait au contraire une image en cheminée, débordant d'un seul côté et s'étalant surtout sur un champ pulmonaire (Clichés n° 1, 2, 3).

La symptomatologie douloureuse fait souvent pratiquer des *clichés osseux* avant le cliché pulmonaire.

Ces radiographies rendent encore le diagnostic plus délicat. On y met en évidence soit des lacunes bien limitées, comme taillées à l'emporte-pièce, soit des aspects d'ostéolyse diffuse (Clichés n° 10, 11).

Ces aspects peuvent se voir dans bien des affections. OLMER et MONGIN (157), POINSO et BONDIL (167) ont récemment insisté sur le fait que les leucoses, maladie de

KAHLER, réticuloses histio-monocytaires malignes, et métastases osseuses d'un cancer viscéral pouvaient donner des images radiologiques voisines.

L'erreur de diagnostic est certes là aussi possible, d'autant plus que, devant de telles images, on n'évoque pratiquement jamais la possibilité d'un cancer bronchique.

III. — LES ASPECTS HÉMATOLOGIQUES

La lecture de l'hémogramme égare encore plus le clinicien et fait souvent suspecter une hémopathie.

Nous avons vu qu'on trouvait souvent une anémie plus ou moins intense, une leucocytose élevée, quelquefois une éosinophilie, plus rarement cependant une véritable réaction leucémoïde.

La présence de formes jeunes dans le sang circulant, d'érythroblastes ortho et polychromatophiles, de myélocytes plus ou moins immatures, commande alors systématiquement la pratique d'un myélogramme.

Ce myélogramme ne permet pas toujours de redresser le diagnostic.

Nous avons vu en effet, longuement, que l'envahissement médullaire métastatique par le cancer anaplasique à petites et à très petites cellules conférait souvent au myélogramme un aspect leucosique.

Ce n'est qu'en se basant sur des critères bien précis, inégalité de taille, images de conglomerats ou de nécrose cellulaire, qu'on pourra rattacher ces aspects à leur véritable cause. Ils peuvent entraîner un cytologiste non averti à commettre des erreurs d'interprétation, surtout au faible grossissement.

Il faudra donc savoir éliminer, en particulier, les diagnostics de leucose aiguë, de lympho ou de leucosarcomatose.

IV. — L'ASPECT ENDOSCOPIQUE ET LE CYTODIAGNOSTIC BRONCHIQUE

Ces points peuvent paraître, en définitive, les plus sûrs arguments de diagnostic. Cela n'est pas toujours vrai. Si la découverte d'un bourgeon endobronchique ou d'une sténose ne pose guère de problèmes d'interprétation, la présence d'une infiltration de la muqueuse, au contraire, rend cette interprétation beaucoup plus délicate. La continuité de l'épithélium est conservée et on pourra évoquer, sur le contexte radiologique, une compression ganglionnaire extrinsèque.

De même la biopsie n'est pas toujours facile. Quant à l'aspiration bronchique, elle peut ramener des éléments dont l'aspect fait évoquer une infiltration leucémique ou leucosarcomateuse du poumon, et non un cancer anaplasique: cellules indifférenciées, de très petite taille, hyperchromatiques, au noyau volumineux, au stroma peu abondant, rappelant le lymphoblaste (Obs. n° 11, planche n° 1).

La similitude réside donc surtout dans les aspects cytologiques. Nos observations soulignent le fait que l'aspect pseudo-leucosique peut se rencontrer aussi bien sur les frottis médullaires que sur ceux de l'aspiration bronchique (KISSEL, LAMY, PIERSON, DE WYN).

La confrontation clinique, cytologique, et hématologique est donc nécessaire pour poser et affirmer le diagnostic de cancer bronchique anaplasique.

V. — L'ÉVOLUTION ET LE TRAITEMENT

L'évolution enfin, rapidement mortelle en quelques mois (DELARUE, BARIETY, PAILLAS), dans un tableau de cachexie rapide, fébrile, d'anémie intense, quelquefois compliquée de signes hémorragiques, d'hépatomégalie ou d'adénopathies externes n'est pas sans rappeler celle des hémopathies.

De même, le traitement est très voisin de celui des hémopathies, associant transfusions sanguines, corticothérapie, antibiotiques et surtout caryolytiques (BALMES).

En conclusion, les signes cliniques, radiologiques, hématologiques, cytologiques et même l'évolution évoquent bien plus souvent, on en conviendra facilement, la leucose, la leucosarcomatose, la maladie de KAHLER ou toute autre hémopathie ou réticulopathie que la tumeur bronchique.

On est donc logiquement autorisé à parler de forme « pseudo-hémopathique » dans certains tableaux cliniques réalisés par le cancer bronchique anaplasique, en particulier dans sa variété à petites et à très petites cellules.

Pour éviter toute erreur de diagnostic, pour rapporter l'ensemble des manifestations cliniques observées à leur véritable cause, le cancer bronchique, nous insistons encore, une nouvelle fois, sur la nécessité d'une confrontation minutieuse entre les différents aspects fournis par la radiologie, la broncho-aspiration, l'hémogramme, le myélogramme et éventuellement la ponction-biopsie de foie.

Il faudra savoir reconnaître, dans chaque cas, les critères propres au cancer anaplasique des bronches.

CONCLUSIONS

Le cancer anaplasique représente environ 30 % des cancers primitifs des bronches.

On groupe sous son nom des aspects cytologiques divers, dont la forme la plus intéressante est *l'épithélioma à petites et à très petites cellules*.

Il se présente assez souvent sous le masque d'un syndrome radio-clinique de compression médiastinale. C'est *la forme médiastino-hilaire*, où l'envahissement ganglio-médiastinal est très marqué et très précoce.

Il a une tendance infiltrative diffuse sous-muqueuse et péribronchique, qui peut en rendre le diagnostic endoscopique délicat.

Sa diffusion métastatique par voie lymphatique, comme par voie sanguine, est très rapide. Il dissémine dans la plupart des viscères de l'économie et ce, tout au début de son évolution, ce qui explique son exceptionnelle gravité et sa décevante thérapeutique.

Ses métastases les plus habituelles intéressent le foie (52 % des cas), les os (23 %), la moelle hématopoïétique (18 %), le système nerveux.

Le cancer anaplasique entraîne volontiers des modifications:

- *de l'hémogramme*: avec anémie modérée et leucocytose à polynucléaires neutrophiles.
- *de l'électrophorèse*: baisse du taux de l'albumine sanguine et élévation notable des alpha-2-globulines.
- *du myélogramme* surtout. Ces modifications sont fréquentes, précoces, variées: érythroblastose, réaction myélocytaire, plasmocytose, éosinophilie, mégacaryocytose.

Ces altérations réactionnelles, irritatives de la moelle osseuse traduisent probablement sa lutte contre l'envahissement métastatique. Quand celui-ci est évident, on retrouve le tableau habituel de l'anémie myélo-érythroblastique.

Cet envahissement de la moelle osseuse, d'origine sanguine probable, est, de toutes les métastases du cancer anaplasique, la plus originale.

Elle se rencontre tout spécialement dans la forme à petites et à très petites cellules.

Elle est fréquente. On la constate dans plus de 20 % des cas. Elle s'accompagne d'un contexte radiologique et hématologique souvent caractéristique.

Surtout, elle confère au myélogramme *un aspect très spécial, pseudo-leucosique*, qu'il faudra savoir reconnaître en se basant sur des critères de diagnostic différentiel bien précis.

Les cellules métastatiques d'allure para-leucoblastique, sont en général de taille variable, se groupent parfois en placards ou « clumps », prennent souvent un aspect nécrotique pathognomonique.

Ces aspects ne se rencontrent jamais dans les hémopathies véritables.

Il faudra, enfin, éviter de les confondre avec les cellules métastatiques d'un lymphoblastome.

Cet aspect particulier tient aux caractères cytologiques fondamentaux de ce type de cancer. Ces cellules sont, de plus, « dépersonnalisées » par leur transplantation médullaire.

Il faut insister également sur le fait que le cancer anaplasique à petites et à très petites cellules simule assez souvent une hémopathie, tant par ses caractères cliniques et radiologiques qu'hématologiques et cytologiques.

On peut donc en isoler *une forme clinique particulière, dite « pseudo-hémopathique »*, qu'il faudra bien connaître pour éviter de regrettables erreurs de diagnostic.

Par tous ces caractères, le cancer bronchique anaplasique, et tout spécialement le cancer à petites et à très petites cellules, conserve une originalité certaine.

Il reste le plus grave de tous les cancers primitifs des bronches.

Sincères remerciements à

Mademoiselle KOËST, Bibliothécaire de la Faculté de Médecine,

Madame GAUFICHON,

Monsieur JULLIOT,

*qui nous ont toujours aidé avec gentillesse
dans nos recherches bibliographiques.*

BIBLIOGRAPHIE

1. ABASOV (I.-T.), ROZIN (D.-L.). — Conditions of the peripheral blood in osseous cancer metastase. *Probl. Gemat.*, 1959, **4**, 52-56.
2. ABRAMS (H.-L.). — Skeletal metastases in carcinoma. *Radiology*, 1950, **55**, 534-538.
3. AMEUILLE (P.). — Actualités du cancer broncho-pulmonaire. *Sem. Hôp. Paris*, 1945, **35**, 957-978.
4. AMEUILLE (P.). — Les formes cliniques du cancer du poumon. *Rev. Techn. Méd.*, 1932, 261-262.
5. AMY (H.-E.), and JAIMET (C.-H.). — Tumour cells in bone-marrow smear. *Canad. M. A. J.*, 1953, **69**, 424-426.
6. ANDAY (G.-J.), SCHMITZ (R.-L.), NELSON (P.-A.). — Metastatic cancer cells in bone-marrow. Their demonstration by aspiration-biopsy. *Arch. of Surg.*, 1957, **4**, 590-597.
7. ARKIN (A.) et WAGNER (D.-H.). — Primary carcinoma of the lung: a diagnosis of 135 cases. *J. Am. med. Assoc.*, 1936, **106**, 587-591.
8. ASCHKENAZY (A.). — Maladies propres à la moelle osseuse. In *Traité de Médecine*. Ed. MASOË, Paris, 1949, 253-274.
9. AZZOPARDI (J.-G.). — Oat-cell carcinoma of the bronchus. *J. Path. Bact.*, 1958, **78**, 513-519.
10. BAKER (A.-B.). — Metastatic tumors of nervous system. *Arch. Neurol. Psychiat.*, 1942, **48**, 163-226.
11. BALMES (A.). — Formes hémopathiques du cancer bronchique à petites cellules. — Réunion de Pneumo-Phtisiologie du Sud-Est et du Littoral méditerranéen (Montpellier), 8 novembre 1959. *Presse méd.*, 1959, **59**, 2.252.
12. BALMES (A.) et THEVENET (A.). — Les métastases thyroïdiennes des cancers bronchiques. *Le poumon et le cœur*, 1955, **72**, 1013-1017.
13. BALO (J.). — Small tumors of the lungs. *Arch. De Vecchi Anat. Pat.*, 1960, **61**, 21-28.
14. BARIETY (M.) et BOIRON (M.). — Les manifestations hématologiques des cancers broncho-pulmonaires primitifs. *Sem. Hôp. Paris*, 1956, **32**, 883-891.
15. BARIETY (M.), DELARUE (J.), PAILLAS (J.). — Formes histologiques du cancer bronchique. *Presse méd.*, 1948, **19**, 238-239.
16. BARIETY (M.), DELARUE (J.), PAILLAS (J.). — Les cancers à petites cellules des grosses bronches. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1948, **3-4**, 186-189.
17. BARIETY (M.), DELARUE (J.) et PAILLAS (J.). — Les formes cliniques des cancers broncho-pulmonaires. *Ann. méd.*, 1949, **50**, 216-250.
18. BARIETY (M.), DELARUE (J.) et PAILLAS (J.). — Corrélations entre les aspects anatomiques et les formes cliniques des cancers bronchiques. — Déductions thérapeutiques. *J. Fr. Méd. et Chir. Thor.*, 1950, **4**, 169-206.

19. BARIETY (M.), DELARUE (J.), PAILLAS (J.). — Sur quelques particularités anatomiques, bronchoscopiques et cliniques des cancers bronchiques à type épidermoïde. *Bull. Acad. Méd. Paris*, 1950, **134**, 94-96.
20. BEAUDOIN, DOUBROW, EVEN (R.). — Les cancers du poulmon à petites cellules (Epithélioma myo-épithélial). *Paris Méd.*, 1932, **83**, 157-160.
21. BEELER (T.-T.-Jr.) et IREY (N.-S.). — Bronchogenic carcinoma; clinicopathologic study of 50 autopsied cases. *Dis. Chest.*, 1950, **18**, 61-80.
22. BERESFORD (O.-D.). — Chronic lymphatic leukemia associated with malignant disease *Brit. J. of Cancer*, 1952, **6**, 339.
23. BERHEISER (S.-W.). — The incidence of malignant cells in routine bone-marrow examination. *Cancer*, 1955, **8**, 958-960.
24. BERNARD (F.-L.-M.). — Contribution à l'étude des localisations métastatiques des carcinomes bronchiques. *Thèse méd. Bordeaux*, 1959.
25. BERNARD (J.), Mme MASSE. — Les leucoblastoses médullaires non leucosiques. *Le Sang*, 1947, **18**, 234-242.
26. BETOULIERES (P.) et LEVRIER (P.). — La forme hypertrophique des métastases osseuses. *Journal de Radiol. et Electrol.*, 1951, **32**, 98-100.
27. BIENENGRABER. — Die Geschwulstmetastasierung im Lichte der Allergie. *Zentralblatt für Chir.*, 1952, **77**, 1873-1881.
28. BIERMAN (H.-R.). — The hematologic role of the lung in man. *Am. Journ. of Surg.*, 1955, **89**, 130.
29. BISPALOV (G.-S.). — Characteristics of the development of cancer metastases in the bone. *Vop. Onkol.*, 1959, **5**, 455-462.
30. BLANCHET (P.). — Réflexions sur les cancers broncho-pulmonaires observés et traités de 1950 à 1957 dans le service de Pneumo-Phthisiologie du C.H. de Saint-Etienne. *Thèse méd. Lyon*, 1958.
31. BLANCHON (P.). — Les réactions leucémoides dans les cancers bronchopulmonaires primitifs. *Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris* (Ed. Expansion Scientifique), 1960, **10**, 753-758.
32. BLOCH (S.), WACKENHEIM (J.-P.). — Manifestations osseuses et articulaires symptomatiques d'un cancer du poulmon. *Strasbourg Méd.*, 1953, **8**, 394.
33. BOPP (K.-P.). — Cancer bronchique à petites cellules simulant l'aspect endobronchique de la maladie de Hodgkin. *Ann. Ot. Laryng*, **70**, 224-226, 1953.
34. BOURDIN (J.-S.). — Conduite à tenir dans les métastases osseuses. *Progr. méd.*, 1951, **79**, 523-527.
35. BOURGEOIS (P.) et Coll. — Le cancer bronchique primitif. In *Maladies de l'appareil respiratoire*. Edit. Médicales Flammarion, Paris, 1957, 900-953.
36. BOURGEOIS (P.), VIC-DUPONT, LAPLANCHE (C.) et MOLLON. — Coexistence chez un même malade d'un épithélioma sigmoïdien et d'un sarcome médiastino-pulmonaire avec métastases pulmonaires, hépatiques, myocardiennes, et forte éosinophilie sanguine. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, **35**, 1788-1793.
37. BOUSSER (J.) et MATHE (G.). — Association de cancer épithélial et de lymphomatose (leucosique ou non). *Sem. Hôp. Paris*, 1954, **14**, 821-837.
38. BRETIN (A.-P.). — Contribution à l'étude du myélogramme dans les cancers secondaires des os. Thèse méd. Lyon, 1951-1952.
39. BROCARD (H.) et Coll. — Période pré-clinique du cancer bronchique. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1954, **70**, 447-452.
40. CAZAL (P.). — Les syndromes médullaires topographiquement dissociés et l'intérêt des ponctions médullaires multiples. *Le Sang*, 1950, **5**, 460-464.
41. CHARDOT (Cl.). — Le forage biopsique. Thèse méd. Nancy, 1955.

42. CHEN (H.-P.), WALTZ (D.-V.). — Leukemoid reaction of bone-marrow associated with malignant diseases. *Am. J. of Clin. Path.*, 1958, **4**, 345-349.
43. CHIAPPARA (P.), BERARDI (G.-C.). — Further contribution to the study of osseous metastases from tumors of the respiratory apparatus. *Minerva Ortop.*, 1959, **10**, 259-262.
44. CHOLLAT (L.). — Étude anatomo-clinique des cancers broncho-pulmonaires primitifs radiologiquement périphériques. Thèse méd. Lyon, 1958.
45. CHRETIEN (J.) et LEMOINE (J.-M.). — Quelques notions d'actualité sur l'étiologie, la séméiologie et l'évolution des cancers bronchiques. *Sem. Hôp. Paris*, 1960, **51**, 2766.
46. COLOMBO (C.), MAGGI (G.), ROLFO (F.). — Cellule neoplastiche nel sangue arterioso periferico di portatori di cancro bronchiale. *Minerva med.*, 1958, **17**, 725-730.
47. COLOMBO (C.), ROLFO (F.), MAGGI (G.). — Ulteriori ricerche sull'isolamento di cellule tumorali ne sangue circolante. *Minerva med.*, 1959, **54**, 2217-2223.
48. COMAN (D.-R.), LONG (R.-P.), and Mc CUTCHEON (M.). — Studies on the mechanism of metastasis in distribution of tumors in various organs in relation to the distribution of arterial emboli. *Cancer Research*, 1951, **8**, 648-651.
49. COTTON (R.-E.). — The bronchial spread of lung cancer. *Brit. J. Dis. Chest.*, 1959, **2**, 142-150.
50. CHRISTOL (D.). — Les métastases médullaires des épithéliomas. — Aspect clinique et hématologique. *Rev. Prat.*, 1956, **5**, 1641-1654.
51. DELARUE (J.). — Le problème biologique du cancer. Paris. Masson, Ed., 1947.
52. DELARUE (J.) et PAILLAS (J.). — Classification anatomo-pathologique des cancers bronchiques. *Arch. Méd. Gén. et Trop.*, 1954, 243-272.
53. DELARUE (J.) et PAILLAS (J.). — Valeur de l'étude des sécrétions bronchiques pour le diagnostic du cancer des bronches. *Presse méd.*, 1954, **62**, 785-799.
54. DELARUE (J.), PAILLAS (J.). — Fréquence relative et répartition des formes histologiques des carcinomes bronchiques. — Etude de 670 cas. *J. Fr. Méd. et Chir. Thor.*, 1955, **9**, 1-14.
55. DEPIERRE (R.). — Tumeurs broncho-pulmonaires. In *Encyclopédie Médico-chirurgicale*, 1958, tome « Bronches - Poumons - Plèvre ».
56. DESCOINS (J.). — Etude endoscopique de 104 cas de cancer primitif des bronches. Thèse méd. Toulouse, 1957.
57. DIERICKX (R.), CLERCKX (R.), BEGAUX-BETZ (E.) et VANDENBERGHE. — Tumeurs malignes bronchiques. *Acta Tub. Belg.*, 1959, **50**, 252-257.
58. DIKERMANY (E.). — Epithélioma bronchique et leucémie lymphoïde. Thèse méd. Paris, 1949.
59. DOLLON (M.-O.). — Contribution à l'étude des manifestations nerveuses du cancer bronchique. Thèse méd. Nancy, 1957.
60. DRIESSENS. — Etude sur la diffusion métastatique des tumeurs malignes. *Cancérologie*, 1953, **1**, 92-97.
61. DROUET (P.-L.), FAIVRE (G.), LAMY (P.) et LARCAN (A.). — Métastases multiples d'un cancer bronchique. *Revue méd. Nancy*, 1956, **81**, 31-37.
62. DUHAMEL (C.-A.). — La moelle osseuse dans les métastases ostéo-médullaires des cancers. Comportement. Thèse méd. Paris, 1946.
63. DURIEN (H.), DE CLERCQ (F.), VAN KAESSEL (E.). — Commentaires sur 100 cas de cancers bronchiques. *Acta Clin. Belg.*, 1949, **6**, 475-493.
64. DUSTIN (P.). — Les réactions sanguines provoquées par l'envahissement métastatique de la moelle osseuse. *Acta Méd. Scand.*, 1946, **125**, 220-255.

65. EVEN (H.), VIBERT (J.), OURY (M.). — Leucémie lymphoïde et cancer du poumon. *Paris Méd.*, 1950, **9**, 141-142.
66. FAHEY (R.-J.). — Unusual leukocyte responses in primary carcinoma of the lung. *Cancer*, 1951, **4**, 930.
67. FAUDI (Y.). — Confrontation anatomo-radiologique des cancers primitifs des bronches à propos de 146 observations. Thèse méd. Nancy, 1958.
68. FAUVET (J.). — Les métastases cancéreuses. *Revue Prat.*, 1960, **22**, 2387-2402.
69. FINGE (H.). — Aspects radio-cliniques du cancer bronchique. A propos de 60 observations. Thèse méd. Montpellier, 1955-1956.
70. FLEISCHER (J.). — Bone-marrow reactions in neoplasme. *Z. Ges. Inn. Med.*, 1960, **15**, 425-431.
71. FLEISCHHAKER (H.), und KLIMA (R.). — Die diagnostische Bedeutung der Sternalpunktion bei Morbus Gaucher und bei Knochen marksmetastasen. *München Med. Wschr.*, 1936, **83**, 2051-2055.
72. FLETCHER (W.-S.), and STEWARD (J.-W.). — Tumour cells in the blood with special reference to pre and post-hepatic blood.
73. FLORENTIN (P.), GIRARD (J.) et PIERSON (B.). — Cytodiagnostic des tumeurs bronchiques par aspiration dirigée: 100 cas. *J. Fr. Méd. et Chir. Thor.*, 1954, **8**, 278-290.
74. FLORENTIN (P.), LAMY (P.), PIERSON (B.), LARCAN (A.). — Le cancer broncho-pulmonaire. *Monographies médicales et scientifiques*, 1958, **10**.
75. FOURRIER (P.). — Contribution à l'étude du diagnostic du cancer des bronches. — Formes cliniques à image radiologique normale. Thèse méd. Nancy, 1954.
76. FRÜHLING (L.) et HORRENBERGER (D.). — A propos de cancers pulmonaires découverts à l'autopsie et non suspectés cliniquement. *Strasbourg Méd.*, 1925, **6**, 361-368.
77. FRÜHLING (L.) et HORRENBERGER (D.). — Données anatomo-pathologiques sur le cancer pulmonaire. *Strasbourg Méd.*, 1952, **6**, 345-360.
78. GABLER (G.), PECKHOLZ (I.). — Metastasis of bronchial carcinoma: Morphological studies on the problem of organ selectivity in hematogenic infiltration. *Beit. Path. Anat.*, 1960, **122**, 452-494.
79. GALLICO, PISSENTI. — Il problema delle metastasi tumorali. *Tumori*, 1955, **3**, 205-230.
80. GALLUZZI (S.), PAYNE (P.-M.). — Bronchial carcinoma; statistical study of 741 necropsies with special reference to distribution of blood-borne metastases. *Brit. J. Cancer.*, 1955, **9**, 511-527.
81. GARCIA (A.). — Contribution à l'étude des métastases osseuses des cancers primitifs du poumon. Thèse méd. Toulouse, 1959.
82. GARNIER (R.). — Contribution à l'étude des métastases osseuses du cancer primitif du poumon. Thèse méd. Nancy, 1956.
83. GASTAUT (H.), ROGER (A.) et CHATRIAN (G.-E.). — Etude électroencéphalographique des sujets porteurs d'un cancer du poumon avec ou sans métastase. *Revue neurol.*, 1954, **90**, 321-323.
84. GASTAUT (H.), TOGA (M.) et ROGER (A.). — Métastases cérébrales des cancers pulmonaires. In *Tumeurs broncho-pulmonaires*. Entretiens anatomo-cliniques, **83**. Masson Editeurs, Paris, 1955.
85. GEBAUER (P.-W.). — The differentiation of bronchogenic carcinoma. *J. Thor. Surg.*, 1941, **10**, 373-400.
86. GENEVRIER (J.), NORRAIN et COIRRE. — Lymphadénome leucémique associé à un épithélioma du poumon. *Arch. Méd. et Chir. App. Resp.*, 1930, **5**, 195.
87. GERBRANDY (J.), OTTOLANDER (G.). — Changes in the peripheral blood picture as an indication for the course of tumor metastasis to the bone-marrow. *Ned. T. Geneesk.*, 1959, **103**, 1925-1928.

88. GIRAUD (G.), CAZAL (P.), LATOUR (H.), SALVAING (J.), LEVY (A.) — Association d'une lymphoblastose et d'un cancer du poumon. Soc. Sc. Méd. et Biol. de Montpellier: décembre 1949.
89. GORIN (R.-D.). — Contribution à l'étude des anémies érythroblastiques cancéreuses. Thèse méd. Paris, 1943.
90. GRILLIAT (J.-P.), ANTHOINE (D.). — Remarques sur les aspects endoscopiques rencontrés au cours des cancers bronchiques à petites cellules. *Revue méd. Nancy*, 1957, **82**, 1025-1031.
91. HERBEUVAL (R.), Mme HERBEUVAL (H.), CUNY (G.), DUHEILLE (J.), LAMY (P.), HERZOG (B.). — Recherche des cellules tumorales dans le sang au cours des cancers bronchiques. *J. Fr. de Méd. et Chir. Thor.*, 1960, **5**, 59-599.
92. HILTON (Mme). — Cancer des bronches. *J. Fr. de Méd. et Chir. Thor.*, 1949, **1**, 32-42.
93. HIRSCH (E.-F.), and RYERSON (E.-W.). — Metastases of bone in primary carcinoma of lung. *Arch. of Surg.*, 1928, **16**, 1-30.
94. HUGUENIN (R.). — Le cancer primitif du poumon; étude anatomo-clinique. Thèse méd. Paris, 1928.
95. HUGUENIN (R.), LEMOINE (J.), FAUVET (J.), BOURDIN. — Considérations anatomo-cliniques sur 261 cas de cancers broncho-pulmonaires. *J. Fr. Méd. et Chir. Thor.*, 1951, **5**, 96-103.
96. JAFFE (R.-H.). — Primary carcinoma of the lung: a review of 100 autopsies. *J. Lab. Clin. Méd.*, 1935, **20**, 1227.
97. JAIME (C.-H.) and AMY (H.-E.). — Cancer diagnosis by bone-marrow smears. *Ann. Int. Med.*, 1956 **44**, 617-629.
98. JAMBON (M.) et BERTRAND (D.). — Une fausse leucose aiguë: l'envahissement ostéo-médullaire métastatique par cancer pulmonaire à petites cellules. *Montpellier Méd.*, 1952, **41-42**, 957-964.
99. JONSSON (U.) and RUNDLES (R.-W.). — Tumor metastases in bone-marrow. *Blood*, 1951, **1**, 16-26.
100. KHAKHALEVA (O.-V.). — Bone-marrow and peripheral blood changes in cancer. *Vopr. Onkol.*, 1955, **3**, 118-121.
101. KREUTH (W.). — Über Lungen Karzinom. *Virchow's Arch.*, 1925, **225**, 107.
102. KISSEL (P.), LAMY (P.), DEBRY (G.), PIERSON (B.), DE WYN (J.). — L'envahissement néoplasique de la moelle osseuse au cours du cancer bronchique à petites cellules. *Revue Méd. Nancy*, 1957, **82**, 1044-1052.
103. KISSEL (P.), LAMY (P.), DEBRY (G.), LARCAN (A.). — Les métastases du cancer bronchique à petites cellules. *Revue Méd. Nancy*, 1957, **82**, 1040-1044.
104. KISSEL (P.), LAMY (P.), PIERSON (B.), LARCAN (A.). — Formes radio-cliniques du cancer bronchique à petites cellules. *Revue Méd. Nancy*, 1957, **82**, 1006-1014.
105. KISSEL (P.), RAUBER (G.), LAMY (P.), PIERSON (B.). — Le problème nosologique du cancer bronchique à petites cellules. *Revue Méd. Nancy*, 1957 **82**, 1060-1063.
106. KOURILSKY (R.), DECROIX (G.), GONZALES (A.). — Etude clinique et statistique de 135 cancers broncho-pulmonaires. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1952, **68** 286-296.
107. KREYBERG (L.), POPPE (E.). — Tumor cells in sternal bone-marrow. *Lancet*, 1940, **238**, 593.
108. KRUMBHAAR (E.-H.). — Leukemoïd blood pictures in various clinical conditions. *Am. J. Med. Sci.*, 1926, **172**, 519.
109. LACHAPELE (A.-P.), BIRABEN (J.), LACOSTE (G.), HUGUES (A.). — Carcinome bronchique à métastases superficielles multiples. *J. Méd. Bordeaux*, 1958, **2**, 154.

110. LANIER (P.-F.). — Sternal marrow in patients with metastatic cancer. *Arch. of Int. Med.*, 1949, **84**, 891-896.
111. LAUGIER (J.). — Le diagnostic du cancer du poumon par la cytologie dans les sécrétions prélevées par broncho-aspiration. *Thèse Méd. Marseille*, 1957.
112. LAUGIER (S.). — Contribution à l'étude des métastases hépatiques du cancer bronchique. *Thèse Méd. Nancy*, 1957.
113. LAURENT (Cl.). — Les données de la bronchographie lipiodolée dans les cancers bronchiques. *Thèse Méd. Marseille*, 1956.
114. LAVAL (P.), PAYAN (H.), METRAS (H.), BONNEAU (H.). — Confrontations anatomo-cliniques dans le cancer bronchique: 80 observations. In *Tumeurs broncho-pulmonaires*. Masson Edit., Paris, 1957, 67.
115. LEHELLE (P.), VIALARD (S.) et ROSEY. — Un cas de leucémie lymphoïde chronique sans splénomégalie ni adénopathie périphérique évoluant de pair avec un cancer suppuré du poumon. *B. M. Soc. Hôp. Paris*, 1946, **8**, 168.
116. LECOEUR (J.). — Le cancer primitif des bronches (dit cancer du poumon). *Thèse Méd. Paris*, 1942.
118. LEMOINE (J.-M.), ROSE (Y.). — Les difficultés du diagnostic précis des cancers bronchiques des femmes. *J. Fr. Méd. et Chir. Thor.*, 1957, **1**, 39-41.
119. LEPORI (J.). — A propos des myélomatoses cancéreuses. Points de vue actuel et thérapeutiques nouvelles. *Thèse Méd. Nancy*, 1950.
120. LEROUX (B.), HUGUENIN (R.), VERMES (E.). — Cancer médiastino-pulmonaire à métastase inaccoutumée. *Ann. Anat. Path.*, 1935, **12**, 1093-1097.
121. LESCHKE (W.). — Frequency metastases and early diagnosis of bronchial carcinoma. *Arch. Geschwulstforsch.*, 1957, **4**, 294-311.
122. LITWING (J.), EICHORN (R.), DREIZIN (D.-H.). — Lymphocytic reaction and bronchial carcinoma. *N. Y. St. J. Med.*, 1953, **53**, 84.
123. LOEPER (M.) et GARCIN (R.). — Cancer du poumon à forme osseuse et douloureuse. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1927, **51**, 1225-1229.
124. LOEPER (M.) et GARCIN (R.). — Un cas de cancer primitif du poumon à forme anatomique pseudo-tuberculeuse. *B. M. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1926, **3**, 1387-1391.
125. LOEPER (M.), MALLARME (J.), BRAULT (A.). — L'érythroblastose cancéreuse. *Presse Méd.*, 1939, **47**, 1205-1207.
126. LORUSSO (G.). — Nuovi contributi allo studio delle atipie cellulari del midollo osseo nei portatori di tumori maligni extramidollari. *Arch. Maragliano Patol. Clin.*, 1950, **5**, 481-505.
127. MAC BURNEY (R.-P.), MAC DONALD (J.-R.), CLAGETT (T.-T.). — Bronchogenic small-cell carcinoma. *J. Thor. Surg.*, 1951, **22**, 63-73.
128. MACKAY (A.). — L'aspect médical des tumeurs pulmonaires. *Union Méd. du Canada*, 1959, **5**, 598-600.
129. MALLARMÉ (J.). — Etude du myélogramme normal et pathologique par ponction sternale. *Thèse Méd. Paris*, 1937.
130. MALLARMÉ (J.) et GORIN (R.). — L'érythroblastose cancéreuse. *Le Sang*, 1942-43, **8**, 493-542.
131. MALLARMÉ (J.). — L'érythroblastose cancéreuse. *Le Sang*, 1953, **24**, 850-862.
132. MANZINI (C.), BARBONI (F.), BOSCHETTI (A.). — De la pathogénie des syndromes hémopathiques cancéreux. *Le Sang*, 1954, **25**, 134-146.
133. MARCHAL (G.) et MALLET (L.). — L'état médullaire au cours des métastases osseuses des cancers. *Sem. Hôp. Paris*, 1946 **22**, 509-525.
134. MARCHAL (G.) et MALLET (L.). — Corrélations entre les myélomes multiples et les métastases ostéo-médullaires des cancers. *Rev. Hémat.*, 1948, **3**, 363-379.

135. MARCHAL (G.) et MALLET (L.). — La plasmocytose cancéreuse. *Le Sang*, 1948, **19**, 457-464.
136. MASSON (P.). — Tumeurs humaines. Maloine, Edit., Paris.
137. MATTEI (A.). — Contribution à l'étude de la confrontation anatomo-radiologique dans les cancers broncho-pulmonaires. *Thèse Méd. Marseille*, 1954.
138. MENETRIER. — Le cancer du poulmon. In *Traité de Médecine de Gilbert et Thoinot*, **29**, 661.
139. MERKLEN (P.), ALBOT (G.), WAITZ (A.), BASOV. — Syndrome métastatique aigu du foie et de la moelle osseuse. Epithélioma du poulmon d'aspect polymorphe. *Ann. Anat. Path.*, 1933, **10**, 426-437.
140. METZGER (H.) et LEVY (J.-G.). — Erythroblastose périphérique chez des cancéreux en l'absence d'anémie. *Le Sang*, 1951, **22**, 588-591.
141. MICHON (P.), DORNIER (R.), DE WYN (J.), PETERS (A.). — Particularités de certains myélogrammes métastatiques d'épithélioma bronchique anaplasique. *Le Sang*, 1956, **27**, 832-836.
142. MICHON (P.), DORNIER (R.), DE WYN (J.), PETERS (A.). — Envahissement médullaire pseudo-leucosique avec aspect nécrotique au cours d'épithélioma bronchique anaplasique. *Rev. Méd. Nancy*, 1957, **82**, 1052-1055.
143. MIGDALSKA (Z.). — Secondary leuko erythrocytic anemia during the course of cancer of the lungs. *Pol. Arch. Med. Wzwnet*, 1960, **30**, 85-92.
144. MIGNOT (R.). — Le cancer primitif du poulmon. *Arch. Méd. Chir. de l'appareil pulmonaire*, 1926, **1**, 243-264.
145. MOERTEL (C.-G.), HAGEDORN (A.-B.). — Leukemia or lymphoma and coexistent primary malignant lesions. *Blood*, 1957, **9**, 788-803.
146. MOREL (M.-P.). — Les réactions médullaires au cours du processus néoplasique. *J. Méd. Lyon*, 1947, **28**, 477-480.
147. MOREL (M.-P.) et BRETIN (A.-P.). — Intérêt du myélogramme dans le diagnostic des ostéoses néoplasiques secondaires. *J. Méd. Lyon*, 1952, **33**, 883-886.
148. MUSCOLO (D.) et BIANCHI (A.). — A proposito de dos observaciones de metastasis oseas de carcinomas ignorados de pulmon. *Reviste de Orthopedia y Traumatologia*, 1941, **1**, 281-290.
149. NICAUD (P.). — Les cancers primitifs du poulmon. *Sem. Hôp. Paris*, 1948, **24**, 839-855.
150. NICAUD (P.) et CORCOS (A.). — Cancer du poulmon à petites cellules, à métastases multiples. Diagnostic par la biopsie d'une tumeur métastatique de la boîte crânienne. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1937, **292**, 1301-1310.
151. NICAUD (P.) et HAMBURGER (M.). — Cancer du poulmon à petites cellules à métastases multiples, sans séméiologie pulmonaire. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1937, **292**, 1310-1320.
152. NESSIM (R.). — Les métastases cancéreuses de la moelle hématopoïétique. *Thèse Méd. Paris*, 1956.
153. OCHSNER (A.), OCHSNER (A. Jr), H'DOUBLER (C.), BLALAK (J.). — Bronchogenic carcinoma. *Dis. Chest*, 1960, **37**, 1-12.
154. OCHSNER (A.) et DEBAKEY (M.). — Significance of metastases in primary carcinoma of the lungs. Report of 2 cases with an unusual site of metastasis. *J. Thor. Surg.*, 1942, **11**, 357-387.
155. OLMER (D.), OLMER (I.) et PAILLAS (J.). — La forme hépatomégaly du cancer primitif du poulmon. *Gaz. Méd. Fr.*, 1936, **43**, 507-508.
156. OLMER (J.), GASCARD (E.). — Les formes cardio-péricardiques du cancer broncho-pulmonaire. *Presse Méd.*, 1951, **35**, 717-719.

157. OLMER (J.), MONGIN (M.). — Les difficultés du diagnostic entre myélomes, cancers secondaires des os et localisations osseuses des leucoses. *Marseille Méd.*, 1958, **10**, 751-765.
158. OLSON (K.-B.). — Primary carcinoma of lung; pathological study. *Am. J. Path.*, 1935, **11**, 449-468.
159. OTTOLENGHI (C.-E.). — Diagnosis of orthopaedic lesions by aspiration-biopsy. Results of 1 061 punctures. *J. Bone and Joint Surg.*, 1955, **37**, 443-464.
160. PARAF (A.) et DAUSSET (J.). — Les ictères hémolytiques au cours des affections malignes (leucémies, cancers, granulomatose maligne). *Sem. Hôp. Paris*, 1952, **8**, 290-308.
161. PATIALA (J.). — Untersuchungen über das weisse Blutbild und das Sternalpunktat bei primären Lungenkarzinoma. *Acta Tum. Scand. Sup.* **1**, **28**, 7-105.
162. PERROT (R.). — Les formes diffuses des métastases cancéreuses ostéo-médullaires et leurs manifestations hématologiques. *Thèse Méd. Paris*, 1938.
163. PETERS (A.). — Quelques difficultés du diagnostic cytologique des leucémies aiguës. *Bull. de l'Association des Anciens Elèves de l'Institut Pasteur de Lille*, déc. 1960, **3**.
164. PFEIFFER (K.). — Study on peripheral skeletal metastasis. *Zschr. Ges. Inn. Med.*, 1959, **5**, 244-252.
165. PIERSON (B.). — Diagnostic cytologique précoce du cancer broncho-pulmonaire par aspiration dirigée (aspects cytologiques, technique, résultats). *Thèse Méd. Nancy*, 1953.
166. PIERSON (B.). — Essai de classification cytologique des épithéliomas bronchiques anaplasiques. *Rev. Méd. Nancy*, 1957, **82**, 1032-1039.
167. POINSO (R.), BONDIL (J.-N.), BERNARD (P.), BADETTI (J.). — Le diagnostic des ostéolyses diffuses d'allure lacunaire. Intérêt du myélogramme. *Presse Méd.*, 1960, **21**, 793-794.
168. POLICARD (A.), DELARUE (J.). — Tumeurs broncho-pulmonaires. Masson Edit. Paris, 1955.
169. PSEISER (O.-N.). — Contribution à l'étude des métastases sous-cutanées et cardiaques des cancers bronchiques primitifs. *Thèse Méd. Paris*, 1957.
170. REIGN (P.). — Propos autour d'un cas dit de poumon leucémique. *Thèse Méd. Paris*, 1952.
171. RENAUD (Cl.). — Cancer à petites cellules des bronches. Etude anatomo-clinique. *Thèse Méd. Paris* 1948.
172. REVOL (L.). — L'exploration de la moelle osseuse par ponction sternale. *Thèse Méd. Lyon*, 1937.
173. RIEUCAU (A.). — Contribution à l'étude des métastases osseuses du cancer primitif du poumon. *Thèse Méd. Toulouse*, 1933-34.
174. RIOL (J.). — Leucémies, réactions leucémoides associées aux cancers. *Thèse Méd. Paris*, 1951.
175. RIST (E.) et ROLLAND (J.). — Contribution à l'étude anatomo-clinique du cancer primitif du poumon. *Ann. Méd.*, 1930, **28**, 309-331.
176. ROBERTS (-S.), WARREN (H.) and COLE. — Cancer cells in the circulating blood. *Seminar Report* (Mertk Sharp and Dohme), 1959, **2**, 2-10.
177. ROHR (K.), HEGGLIN (R.). — Tumorzellen in Sternalpunktat. *Deut. Arch. f. Klin. Med.*, 1936, **179**, 61-79.
178. ROSSUN (R. Van). — Le cancer primitif du poumon. Essai de mise au point. *Bruxelles Méd.*, 1954, **34** 2301-2317.
179. ROUBIER (Ch.). — Le cancer pleuro-pulmonaire. In *Traité de Médecine*, Masson Edit., 1958, **5**, 713-751.

180. ROUJEAU (J.). — Réflexions sur quelques données nouvelles dans le diagnostic et le traitement des cancers bronchiques. *Poumon et Cœur*, 1957, **1**, 29-36.
181. ROUJEAU (J.), PERALDI (P.). — Leucémie lymphoïde et cancer bronchique à formule histologique mixte. *J. Fr. Méd. et Chir. Thorac.*, 1959, **13**, 585-593.
182. ROUSSEL (J.), SCHOUMACHER (P.), Mme PERNOT. — A propos des métastases osseuses des cancers du poumon. *J. Radiol. Electr.*, 1957, **3-4**, 245-258.
183. ROUSSEL (J.), SCHOUMACHER (P.), Mme PERNOT, DUCAS (J.). — Les aspects radiologiques des épithéliomas bronchiques anaplasiques d'après une étude de 45 cas. *Rev. Méd. Nancy*, 1957, **82**, 1015-1024.
184. ROUSSEL (J.), SCHOUMACHER (P.), PIERSON (B.), Mme PERNOT. — A propos de 6 cas de métastases cutanées d'épithéliomas bronchiques. *Rev. Méd. Nancy*, 1957, **82**, 1055-1060.
185. RUBINSTEIN (M.-A.). — Aspiration of bone-marrow from the iliac crest. *J.A.M.A.*, 1948, **137**, 1281.
186. RÜHL (R.). — Morphological and clinical investigation on the problem of the differentiation of malignacy in bronchial carcinoma. *Arch. Klin. Chir.*, 1959, **290**, 602-659.
187. RYMER (M.), WEILLER (P.), HABIB (E.). — Sur les aspects dits trompeurs du cancer broncho-pulmonaire. *Presse Méd.*, 1953, **39**, 809-810.
188. SANDBERG (A.-A.), MOORE (G.-E.). — Examination of blood for tumor cells. *J. Nat. Cancer Inst.*, 1957, **19**, 1-12.
189. SCEBBA (G.), SCILLANNA (G.). — Citologia del midollo osseo nei cancerosi. *Archi Sped. S. Anna di Ferrara Riv.*, 1955, **3**, 443-451.
190. SCHNEIDER (E.-K.). — Cytological and histological differences of bronchial carcinoma. At the places of its origine and metastatic development. *Beit. Path. Anat.*, 1957, **3**, 339-350.
191. SIBRE (R.). — Contribution à l'étude des métastases surrénales du cancer bronchique. *Thèse Méd. Nancy*, 1957.
192. SICARD (A.). — Cancer secondaire de l'os. *Sem. Hôp. Paris*, 1953, **26**, 3633-3644.
193. SOULAS (A.). — Essai de classification du cancer bronchique. *J. Fr. Méd. et Chir. Thorac.*, 1948, **2**, 441-443.
194. SOULAS (A.) et MOUNIER-KÜHN (P.). — Bronchologie: technique endoscopique et pathologie trachéo-bronchique. Masson Edit. Paris, 1956.
195. STÖGER (R.). — Der Sternalpunkt beim malignant neoplasme. *Deut. Med. Wschr.*, 1941, **51**, 1389-1392.
196. TALMAS (M.). — Précisions sur la classification histologique et les corrélations anatomo-cliniques des cancers bronchiques. *Thèse Méd. Paris*, 1956.
197. TAGLIAFERRO (E.), MODUGNO (G.). — Considerazioni sulla diagnosi precoce nel carcinoma bronchopolmonare primitivo. *Rass. Giuliana Med.*, 1958, **12**, 231-238.
198. TAPIE (J.), LAPORTE (J.), RUFFIE (R.) et Mlle GONTIER. — Erythroblastose et cancer latent du poumon. *Le Poumon*, 1951, **7**, 393.
199. THOMAS (C.-P.). — Les cancers du poumon. *Rev. Méd. Liège*, 1948, **3**, 2-5-214.
233. TISCHENDORFF (W.) und FRANK (A.). — Tumorzellen im Knochenmark, Lymphknoten und Organpunktat. *Eut. Arch. für Klin. Med.*, 1949, **186**, 534.
201. TOOMEY (F.-B.), FELSON (B.). — Osteoblastic bone metastasis in gastrointestinal and bronchial carcinoids. *Am. J. Roentgenol.*, 1960, **83**, 709-715.

202. VALLS (J.), OTTOLENGHI (C.-E.) and SCHAJOWICZ (F.). — Aspiration-biopsy in diagnosis of lesions of vertebral bodies. *J.A.M.A.*, 1948, **136**, 376.
203. VILLATA (J.). — Cancer in situ et cancer envahissant des bronches. *Les Bronches*, 1954, **4**, 20-31.
204. WALTHER (H.-E.). — Krebsmetastasen. B. Schwabe Edit., Bâle, 1948.
205. WEISBERGER (A.-S.) and HEINLE (R.-W.). — Study of fixed tissue sections of sternal marrow obtained by needle aspiration. Metastatic carcinoma in sternal bone marrow. *Am. J. M. Sc.*, 1949, **217**, 263-268.
206. WEITZEL (R.-A.). — Carcinoma coexistent with malignant disorders of plasma cells. *Cancer*, 1958, **3**, 546-549.
207. ZEIDMANN. — Metastasis. A review of recent advances. *Cancer Research*, 1957, **17**, 157-163.

Références complémentaires

208. BERNARD (E.) et WEIL (J.). — Diagnostic clinique et radiologique du cancer broncho-pulmonaire. *R. Prat.*, 1961, **8**, 785-801.
 209. BOUR (H.). — Les cancers broncho-pulmonaires. Avant-propos. *R. Prat.*, 1961, **8**, 771-782.
 210. DELARUE (J.). — Congrès de Washington. *Schweitz. Zeits. Path.*, 1955, **18**, 820.
 211. EVEN (R.). — Cancers bronchiques primitifs. *Cahiers du Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris*, 1960, **3**, 145-150.
 212. FRIED (B.-M.). — Bronchiogenic carcinoma and adenoma. W. Wilkins Co. Baltimore, 1948.
 213. GALY (P.). — Le problème anatomo-pathologique du cancer du poumon. *R. Prat.*, 1961, **8**, 763-764.
 214. LIEBOW (A.-A.). — Tumors of the lower. Respiratory tract. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, 1952.
 215. RAGANEAU (R.). — Contribution à l'étude pathogénique du syndrome splénomégalique avec anémie et myélémie: syndrome de P.E. Weil et Clerc. *Thèse Méd. Lyon*, 1925.
-

Table des Matières

	PAGES
INTRODUCTION	1
LES CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES CANCERS ANAPLASIQUES	5
I — Classification des cancers bronchiques primitifs.	7
II — Nosologie et classification cytologique des cancers anaplasiques	11
III — Les aspects radio-cliniques du cancer bronchique anaplasique	17
IV — Aspects bronchoscopiques et bronchographiques	29
V — L'extension et les métastases du cancer anaplasique	32
L'ÉTUDE HÉMATOLOGIQUE DES CANCERS ANAPLASIQUES	41
I — L'étude hématologique des cancers bronchiques en général: rappel des principaux critères ..	43
II — L'étude hématologique des cancers anaplasiques	53
LES MÉTASTASES MÉDULLAIRES DES CANCERS BRONCHIQUES ANAPLASIQUES	65
I — Les métastases médullaires des épithéliomas: Etude générale	67

	PAGES
II — Les métastases médullaires du cancer bronchi- que anaplasique	78
III — Nos observations de métastases médullaires. .	97
LA FORME PSEUDO-HÉMOPATHIQUE DU CANCER BRONCHIQUE ANAPLASIQUE	117
CONCLUSIONS	123
BIBLIOGRAPHIE	127

Imprimerie Georges Thomas-Nancy

Dépôt légal IV-1962 - N° 598

Vu :

Nancy, le 19 avril 1961.

Le Président de Thèse,

Professeur KISSEL.

VU ET APPROUVÉ :

Nancy, le 22 avril 1961.

Le Doyen,

Professeur BEAU.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Nancy, le 25 avril 1961.

*Le Recteur d'Académie,
Président du Conseil de l'Université,*

P. IMBS.

